ORSAY
Série A. N°
N° d'ordre :

1129 r

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Georges BRAM

Sujet de la thèse :

I. Synthèse et cyclisation de tri-β-cétoesters protégés. Modèle chimique de biosynthèse de polycétides.

II. Alcoylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle dans des solvants complexants (glymes) ou en présence d'additifs complexants.

soutenue le 29 mai 1973 devant la Commission d'Examen

M. M. VILKAS	Président
M. A. KIRRMANN	Examinateurs
M. J. E. DUBOIS	
Mlle B. TCHOUBAR	

T H E S E

présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Georges BRAM

Sujet de la thèse :

I. Synthèse et cyclisation de tri-β-cétoesters protégés. Modèle chimique de biosynthèse de polycétides.

II. Alcoylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle dans des solvants complexants (glymes) ou en présence d'additifs complexants.

soutenue le 29 mai 1973 devant la Commission d'Examen

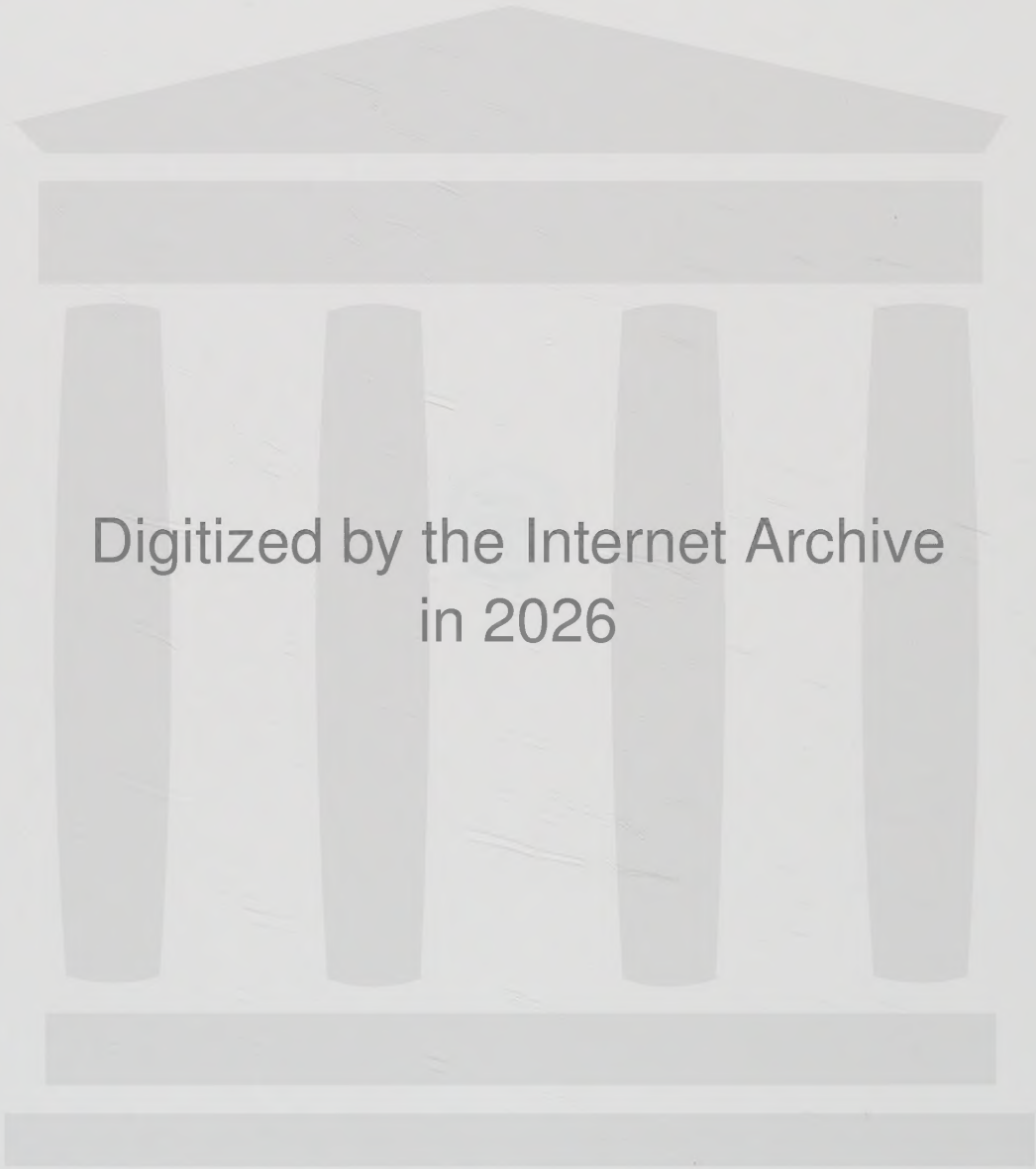
M. M. VILKAS	Président
M. A. KIRRMANN)	
M. J. E. DUBOIS)	Examinateurs
Mlle B. TCHOUBAR)	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MES PARENTS

A DANIELLE ET SOPHIE


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0017

Ce travail, effectué sous la direction de Monsieur le Professeur M. Vilkas, a été commencé au Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure et poursuivi au Laboratoire de Chimie Organique Biologique d'Orsay.

Que Monsieur le Professeur M. Vilkas veuille bien accepter l'expression de ma gratitude pour tous ses conseils, pour la bienveillance et pour la confiance qu'il m'a témoignées.

Mademoiselle B. Tchoubar, Directeur de Recherches au C.N.R.S., Messieurs les Professeurs A. Kirrmann et J.E. Dubois ont bien voulu accepter de juger ce travail, et je les en remercie très respectueusement.

Mes remerciements vont également à Madame Joniaux pour sa collaboration technique, à Mesdames Cahen et Setton et à Monsieur Kerdoncuf pour la réalisation matérielle du texte.

Que mes camarades de laboratoire, et tout spécialement M. Wakselman et G. Decodts, trouvent ici l'expression de mon amitié et mes remerciements pour la sympathie qu'ils m'ont témoignée.

S O M M A I R E

Pages

ABREVIATIONS

Première Partie : SYNTHESE ET CYCLISATION DE TRI-β-CETOESTERS PROTEGES. MODELE CHIMIQUE DE BIOSYNTHESE DE POLYCETIDES

INTRODUCTION 1

1. BIOGENESE DES POLYCETIDES 1

2. BUT DU TRAVAIL 8

3. PLAN DU TRAVAIL 9

I - SYNTHESE DE β-CETOESTERS PAR ACYLATION DE L'ENOLATE MAGNESIEN DU MALONATE D'ETHYLE (EMMAE) 11

I - 1. RAPPEL DE LA METHODE DE IRELAND ET MARSHALL 11

I - 2. ANHYDRIDES MIXTES CARBOXYLIQUES CARBONIQUE 12

I - 3. IMIDAZOLIDES 13

II - PREMIERS ESSAIS D'ELONGATION DE DERIVES "DIACETIQUES" 16

II - 1. A PARTIR DE β-CETOACIDES 17

II - 2. A PARTIR DE β-CETOESTERS A FONCTION CARBONYLE PROTEGEE 19

II - 2.1. Synthèse de β,δ-dicétoesters protégés en δ 19

II - 2.1.1. Acétals cycliques 19

II - 2.1.2. Ethers d'énols 23

II - 2.1.3. Autres protections 23

II - 2.2. Essais de protection du carbonyle en β 24

II - 2.2.1. Essais directs 25

II - 2.2.1.1. Acétals 25

II - 2.2.1.2. Ethers d'énols 26

II - 2.2.2. Essais de transcétalisation 28

II - 2.2.3. Action du diazométhane 31

II - 3. CONDENSATION DE CLAISEN DE $CH_3-\overset{OR}{C} = CHCO_2Et$ 32

II - 4. CONDENSATION DU TYPE DEHYDROACETIQUE 34

II - 5. ESSAIS A PARTIR DE LA LACTONE TRIACETIQUE 38

Pages

III - PROTECTION PAR O-ALCOYLATION DE DERIVES "TRIACETIQUES" 40

III - 1. PRINCIPES 40

III - 2. MISE AU POINT DE LA METHODE 44

III - 2.1. Solvants 44

III - 2.2. Réactifs alcoylants 47

III - 2.3. Base énolisante 50

III - 3. SYNTHESE DE β,δ-DICETOACIDES PROTEGES EN β ET δ 51

IV - SYNTHESE ET CYCLISATION DE DERIVES "TETRAACETIQUES" 54

IV - 1. SYNTHESE D'UN DERIVE DU TRIOXO-3,5,7 OCTANOATE D'ETHYLE ("TETRACETATE" D'ETHYLE) 54

IV - 2. CYCLISATION 54

IV - 3. SYNTHESES ET CYCLISATION DE DERIVES D'HOMOLOGUES SUPERIEURS DU TETRACETATE 56

V - CONCLUSION 59

PARTIE EXPERIMENTALE 67

BIBLIOGRAPHIE 87

Deuxième Partie : ALCOYLATION DE L'ACETYLACETATE D'ETHYLE DANS DES SOLVANTS COMPLEXANTS (GLYMES) OU EN PRESENCE D'ADDITIFS COMPLEXANTS 93

I - REACTIVITE NUCLEOPHILE DANS LES POLYETHERS 96

I - 1. GLYMES 96

I - 2. POLYETHERS CYCLIQUES 97

I - 2.1. "Couronnes" 97

I - 2.2. Diazadioxabicycles 100

II - ALCOYLATION DE L'ENOLATE DE SODIUM DE L'ACETYLACETATE D'ETHYLE DANS LES GLYMES 101

III - ALCOYLATION DANS LE THF EN PRESENCE DE POLYETHERS CYCLIQUES 104

III - 1. COURONNES 104

III - 2. DIAZADIOXABICYCLES 106

IV - INTERPRETATION 107

PARTIE EXPERIMENTALE 113

BIBLIOGRAPHIE 116

ABREVIATIONS UTILISEES

CCM	chromatographie sur couches minces
CPG	chromatographie en phase gazeuse
DMF	N,N'-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EMMAE	Enolate magnésien du malonate acide d'éthyle
Glymes	Ethers diméthyliques des éthylèneglycols
HMPT	Hexaméthylphosphore triamide
NMP	N-méthyl pyrrolidone-2
TDI	N,N'-thionyldiimidazole
THF	Tétrahydrofuranne

PREMIERE PARTIE

SYNTHESE ET CYCLISATION DE TRI-β-CETOESTERS PROTEGES

MODELE CHIMIQUE DE BIOSYNTHESE DE POLYCETIDES

INTRODUCTION

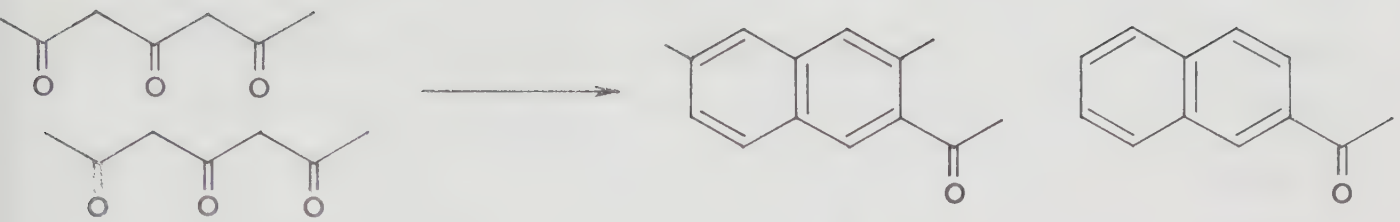
L'acide acétique intervient sous une forme convenablement activée dans un très grand nombre de processus biogénétiques, intéressant à peu près tous les groupes de produits naturels.

Un de ces processus maintenant bien établi, la voie "polyacétique" ou "acétique-polymalonique" conduisant aux "acétogénines" (1) ou "polycétides"* (2)(3), a été dans son ensemble proposée dès le début du siècle par J.N. COLLIE.

1. BIOGENESE DES POLYCETIDES

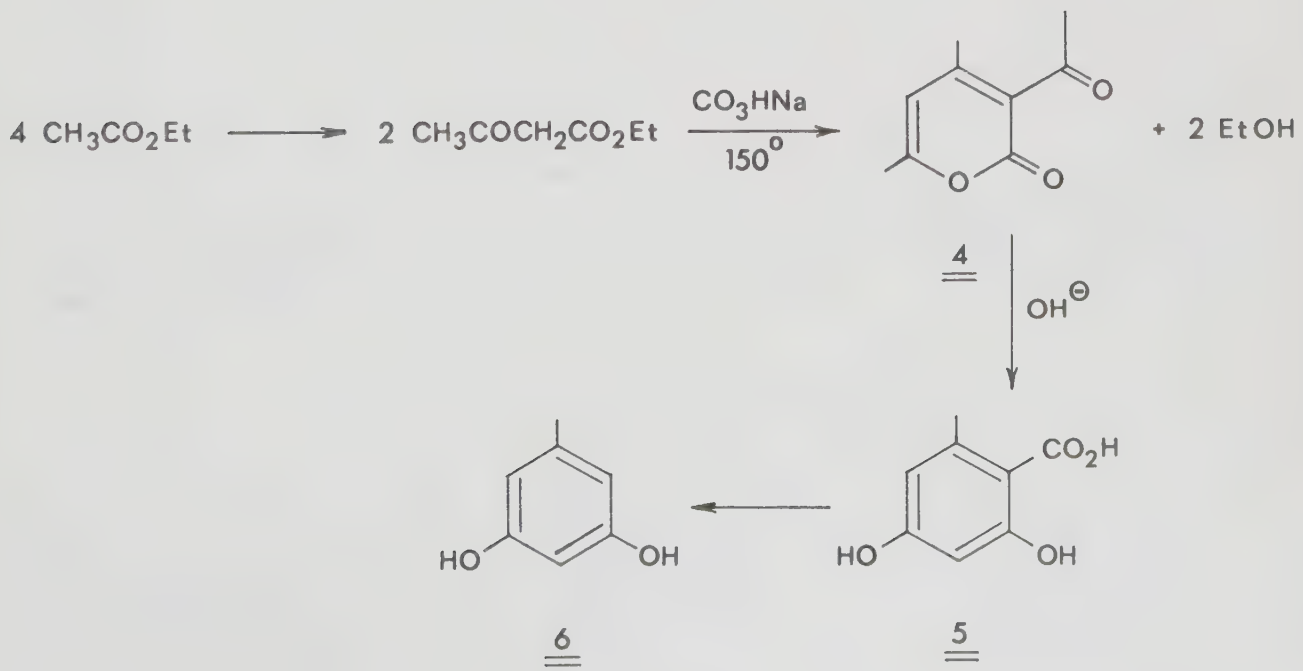
En 1907, COLLIE (3), à la suite d'une série de travaux publiés depuis 1893 (4-6), formula pour des produits naturels de la série aromatique une hypothèse biogénétique, la faisant provenir de la condensation d'"unités acétiques". Il proposa pour ces composés le nom générique de "polycétènes" (suggérant une polymérisation d'unités $CH_2=C=O$), puis polycétides. A l'époque de sa formulation, le support expérimental de l'hypothèse de COLLIE n'était pas très développé. COLLIE avait observé que la diacétylacétone 1 conduisait en milieu alcalin au dérivé

* le terme polycétide est le plus employé actuellement



1 2 3

naphtalénique 2 qui présente une structure très voisine d'un produit naturel, la muzirine 3. COLLIE avait également observé que l'acide déhydroacétique 4 obtenu par pyrolyse de l'acétylacétate d'éthyle (provenant lui-même de la condensation de deux "unités acétates" étai

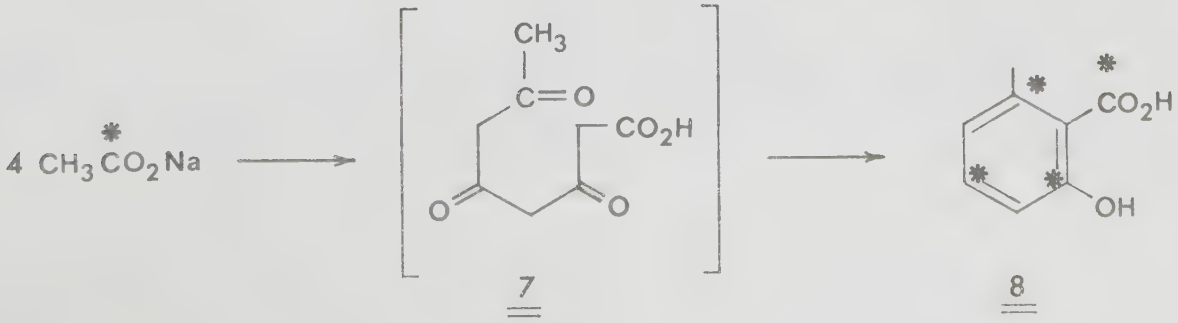


transformé en milieu alcalin en acide orsellinique 5, lui-même facilement décarboxylé en orcinol 6.

COLLIE proposa donc que l'origine d'un grand nombre de composés naturels de structure phénolique, ou plus généralement aromatique, devait être la cyclisation de chaînes "polyacétiques" (poly β-cétoniques) provenant de la condensation d'unités acétiques. Il suggéra également que les acides gras, les terpènes et les hydrates de carbone pourraient bien avoir une origine semblable (n'oublions pas que ses publications datent de 1907).

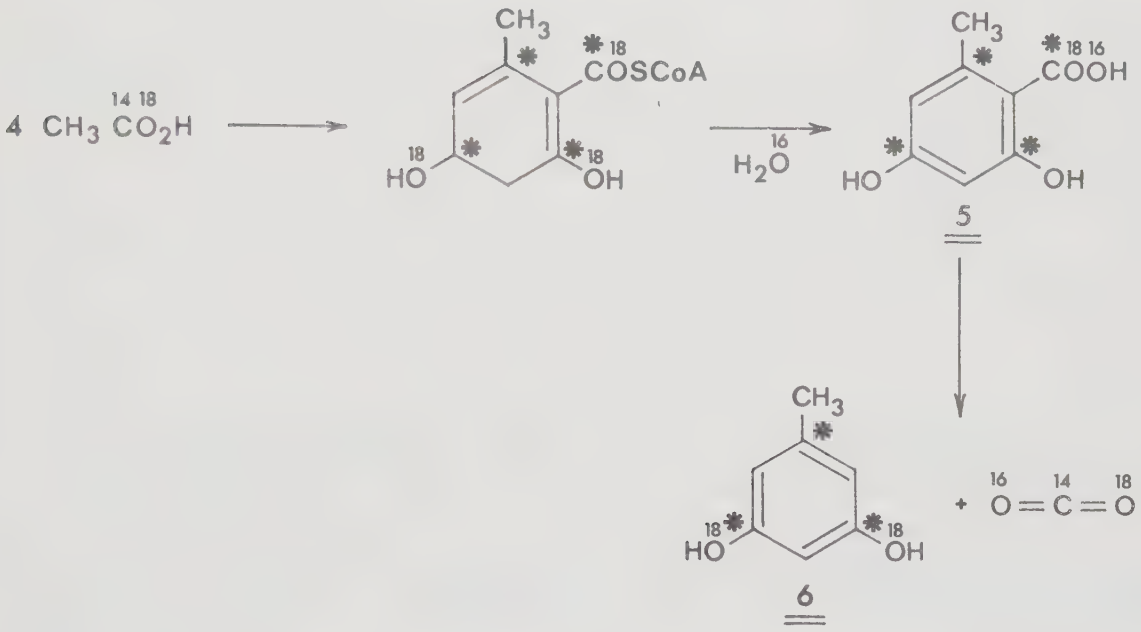
Faute de pouvoir être, à l'époque où elle fut formulée, vérifiée ou infirmée expérimentalement, l'hypothèse biogénétique de COLLIE tomba dans l'oubli, et ce n'est qu'un demi-siècle plus tard, à partir de 1953, que A.J. BIRCH (7) la reprit et la démontra expérimentalement.

BIRCH et ses collaborateurs (8) étudièrent en 1955 la biosynthèse de l'acide méthyl-6 salicylique 8 par Penicillium griseofulvum en présence d'acétate de sodium marqué $CH_3{}^{14}CO_2Na$. Après isolement et dégradation de l'acide 8 biosynthétisé, ils constatèrent que la distribution de la radioactivité correspondait bien au passage par l'intermédiaire "polyacétique" 7 qui conduit à l'acide 8 après réduction, cyclisation et déshydratation.



7 8

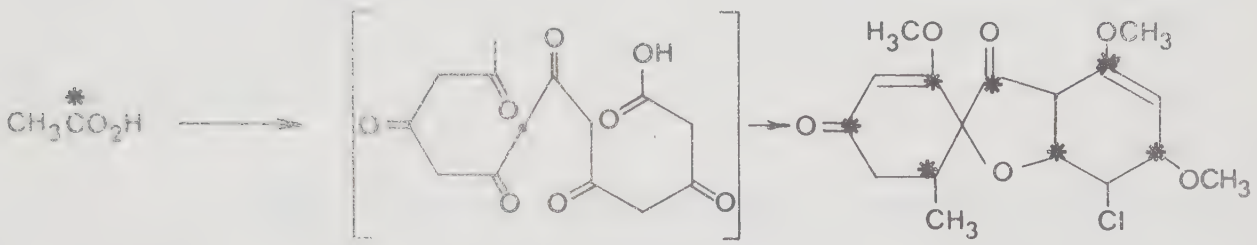
En 1959, GATENBECK et MOSBACH (9) montrent, en utilisant de l'acide acétique doublement marqué, que l'acide orsellinique (ou hydroxy-4 méthyl-6 salicylique) 5 produit par Chaetomium cochliodes obéit lui aussi à la règle polyacétique. En fait, ils isolent l'ester de coenzyme A de l'acide orsellinique qui par hydrolyse conduit à l'acide libre 5 facilement décarboxylé en orcinol 6.



La proportion de ^{18}O dans l'anhydride carbonique formé comparée à celle qu'on retrouve dans les hydroxyles phénoliques ainsi que la distribution du ^{14}C dans l'orcinol 6 sont conformes à la règle polyacétique.

Le travail de GATENBECK et MOSBACH confirme donc la règle polyacétique de COLLIE-BIRCH et montre bien qu'il y a formation d'une chaîne poly-β-cétonique et non pas des oxydations successives en β, δ, ... d'acides gras, ce qui aurait conduit à un orcinol 6 dépourvu

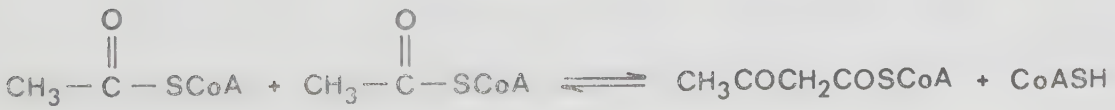
d'oxygène marqué. BIRCH et coll. montrent également que $CH_3{}^{14}CO_2H$ est incorporé par Penicillium griseofulvum dans la griséofulvine produite par cette moisissure en même temps que l'acide méthyl-6 salicylique et dont la dégradation montre bien qu'elle s'est formée selon la voie polyacétique. (10)



griséofulvine

L'acide acétique intervenant dans ces biosynthèses est activé sous forme de thioester avec le coenzyme A, l'acétylcoenzyme A $CH_3COSCoA$, formé avec consommation d'une mole d'adénosinetriphosphate (ATP) (11).

L'ester activé dans une réaction du type condensation de Claisen peut conduire d'une manière réversible à l'acétoacétyl-coenzyme A 9.



9

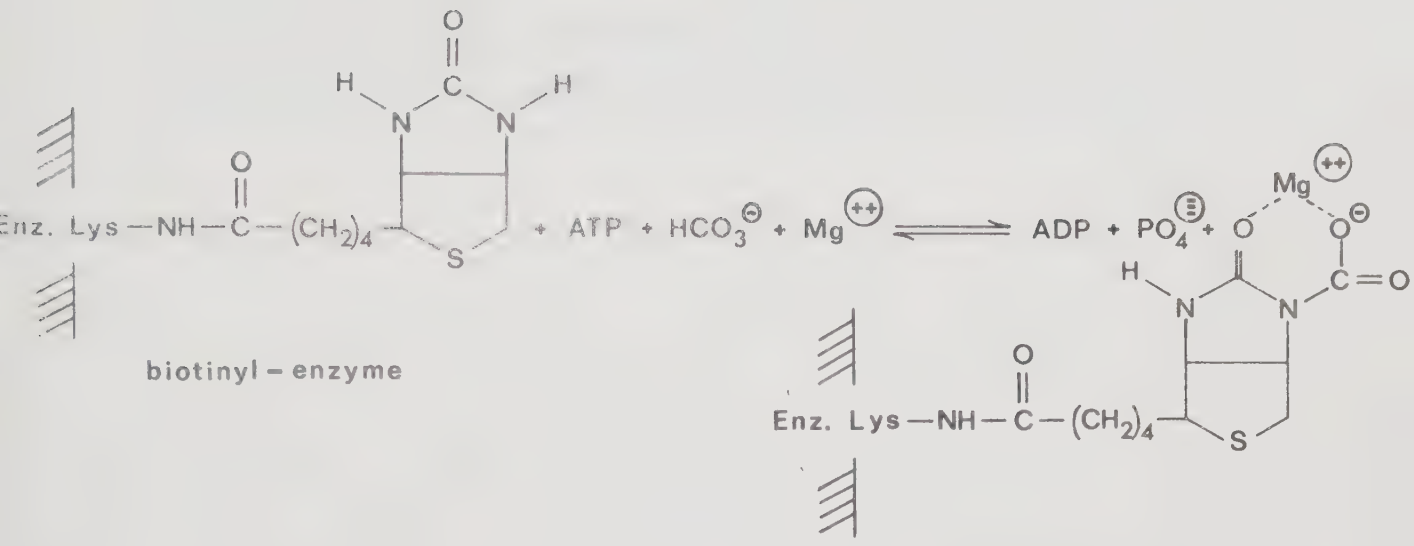
Cependant, l'étude de cet équilibre a montré que, dans les conditions biologiques, il est très fortement déplacé vers la gauche, et la formation directe de 9, ainsi que la formation de chaînes poly-β cétoniques par ce mécanisme, semblait impossible. (12)

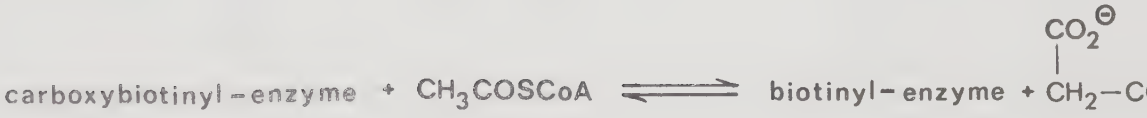
En fait, LYNEN montra, dans ses recherches sur la biosynthèse des acides gras, que 9 ne se formait pas directement, mais à partir du malonylcoenzyme A 10, qui est le véritable précurseur des produits naturels provenant biogénétiquement de l'acétate (13). Résumons rapidement ce mécanisme (14) :

La carboxylation de l'acétylcoenzyme A fait intervenir, comme coenzyme transporteur de CO_2, la biotine, qui est tout d'abord carboxylée par $CO_3H^{\ominus}$, en présence d'ATP.

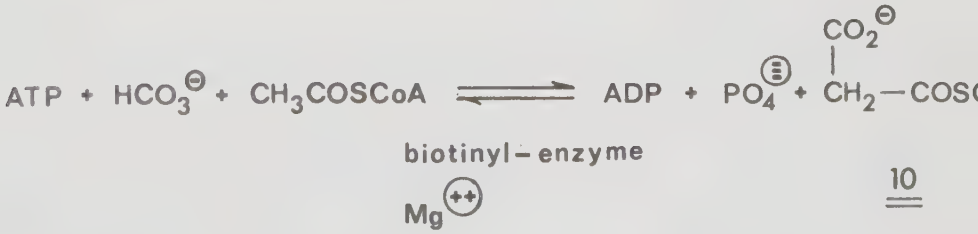
Ensuite, la N-carboxybiotinyl-enzyme transfère son carboxyle sur $CH_3COSCoA$, d'où formation de malonylcoenzyme A 10 (schéma 1).

Comme nous venons de le voir, l'hypothèse biogénétique de COLLIE-BIRCH a été vérifiée expérimentalement par des incorporations d'acétate marqué. Peu d'études biochimiques et en particulier très peu d'isolements de systèmes enzymatiques ont été effectués, car les polycétides sont des produits du métabolisme secondaire de champignons ou de moisissures qui n'ont, jusqu'à présent, suscité que peu de recherches biochimiques. Cependant, les parentés établies (14) entre la biosynthèse des acides gras et celle des polycétides rendent très vraisemblable l'intervention du malonyl CoA 10, et LYNEN a proposé que





10



10

Schéma 1

la biosynthèse des polycétides, comme celle des acides gras, s'effectue à la surface d'un complexe multi-enzymatique (14)(15).

La formation d'une chaîne poly-β-cétonique à partir de malonyl CoA 10 peut être représentée par le schéma suivant, dû à BIRCH (3), pour une chaîne "tétracétique" si $R=CH_3$ (schéma 2).

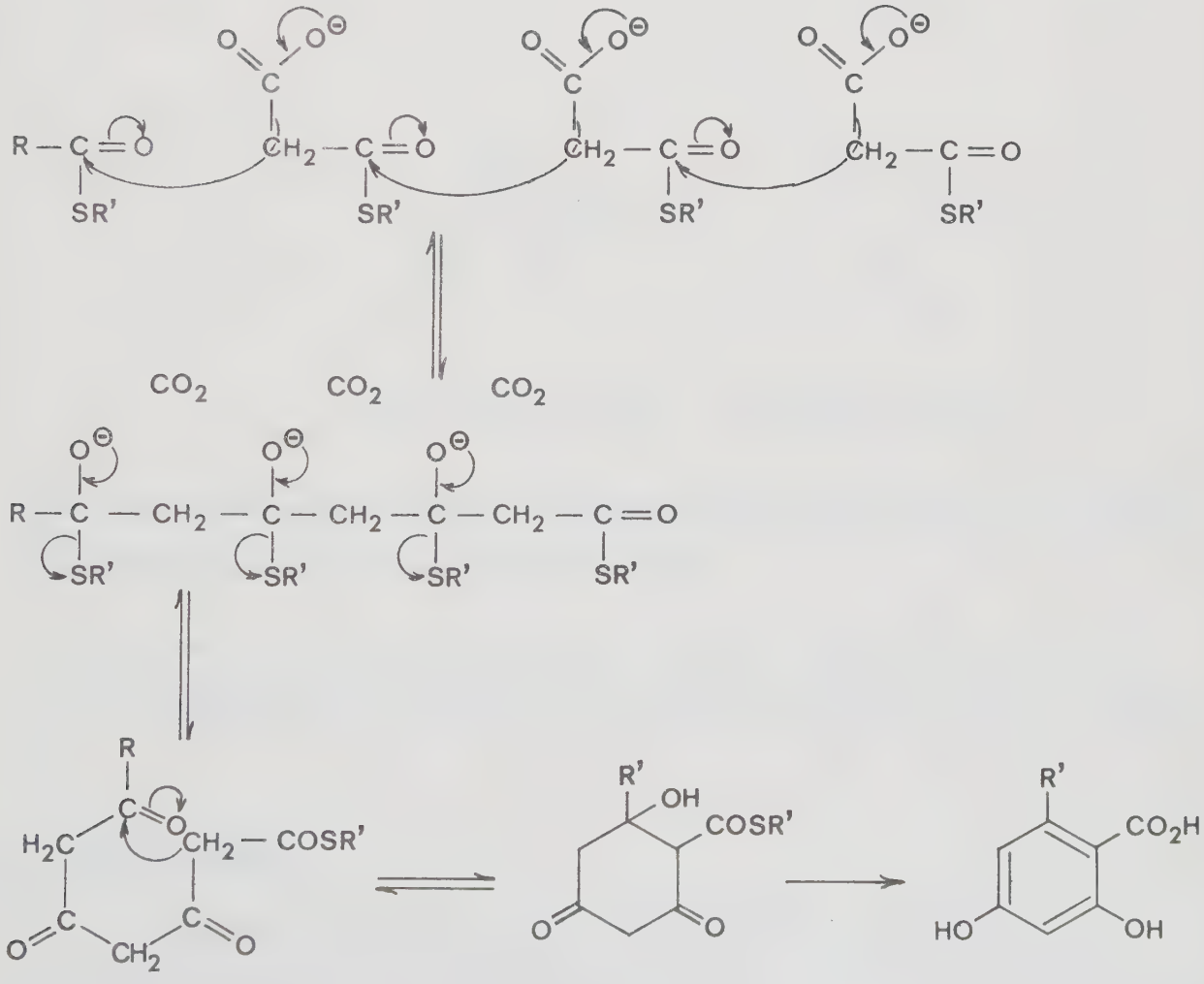
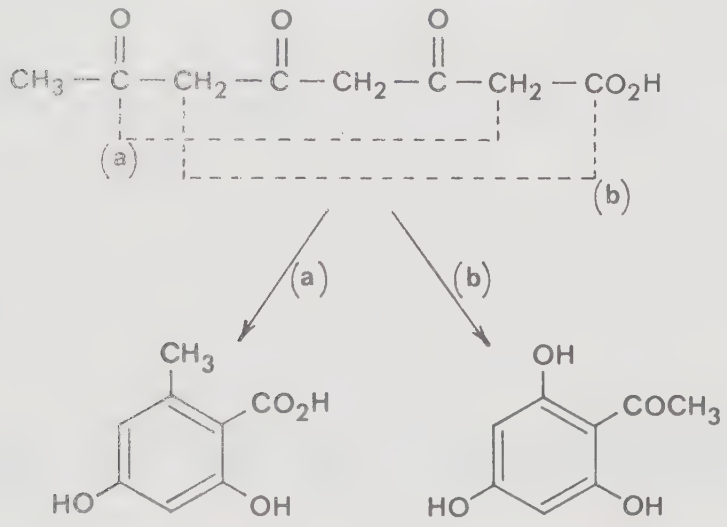


Schéma 2

Nous verrons plus loin (p. 65) d'autres mécanismes possibles de formation de la chaîne poly-β-cétonique, mais cette chaîne, qui peut être libre, ou plus probablement liée à un enzyme ou à un système multienzymatique, peut se cycliser de différentes façons. Pour une chaîne "tétracétique", il y a deux possibilités de cyclisation (schéma 3) :

Schéma 3



acide orsellinique 5 acétylphloroglucinol

- a. une condensation intramoléculaire du type aldolisation , conduisant à l'acide orsellinique et à ses dérivés.
- b. une condensation intramoléculaire du type Claisen (le carboxyle est bien sûr activé) conduisant à la série de l'acétylphloroglucinol.

2. BUT DU TRAVAIL

Devant les confirmations expérimentales de plus en plus nombreuses de l'hypothèse acétique-polymalonique de biogenèse de certains

composés aromatiques (1, 17, 18, 19)*, il pouvait sembler intéressant de construire des modèles purement chimiques de cette théorie, en particulier préparer des poly-β-cétoesters et d'étudier leur cyclisation. C'est ce que nous avons entrepris en mettant à profit une nouvelle méthode de synthèse de β-cétoesters du type $RCOCH_2CO_2Et$ à partir de l'acide RCO_2H que nous avions mise au point précédemment au laboratoire (20). Nous avons essayé d'adapter cette méthode à la synthèse d'esters poly-β-cétoniques $R(COCH_2)_n\ CO_2Et$, en limitant nos ambitions au premier terme ayant une signification biologique (n=3) ; nous pensions pouvoir procéder par récurrence, en allongeant par notre méthode la chaîne d'un élément - CH_2CO - à chaque étape.

3. PLAN DU TRAVAIL

Dans une première partie, nous rappellerons les principes de la méthode de synthèse de β-cétoesters utilisée tout au long de ce travail.

Dans une seconde partie, nous étudierons les premiers essais d'élongation de la chaîne et de préparation de formes entièrement protégées des β,δ-dicétoesters 11.

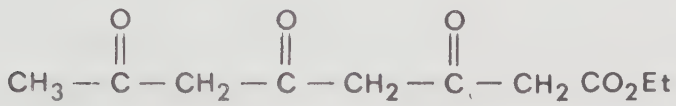
$R\ CO\ CH_2\ CO\ CH_2\ CO_2Et$

11

* Nous ne parlons pas, bien entendu, du noyau aromatique des aminoacides ou des quinones qui dérive du métabolisme des glucides par la voie shikimique (16).

Dans la troisième partie, nous verrons comment nous avons pu arriver à ce résultat en utilisant la O-alcoylation des énolates en milieu aprotique dipolaire.

Dans la quatrième partie, nous étudierons la synthèse, puis la cyclisation de dérivés "tétracétiques" : dérivés et homologues du trioxo-3,5,7 octanoate d'éthyle ("tétracétate").



Dans la conclusion, nous essaierons de situer notre travail parmi les autres recherches effectuées dans ce domaine. (21)

Une partie des résultats obtenus a fait l'objet d'une publication en 1967 (51).

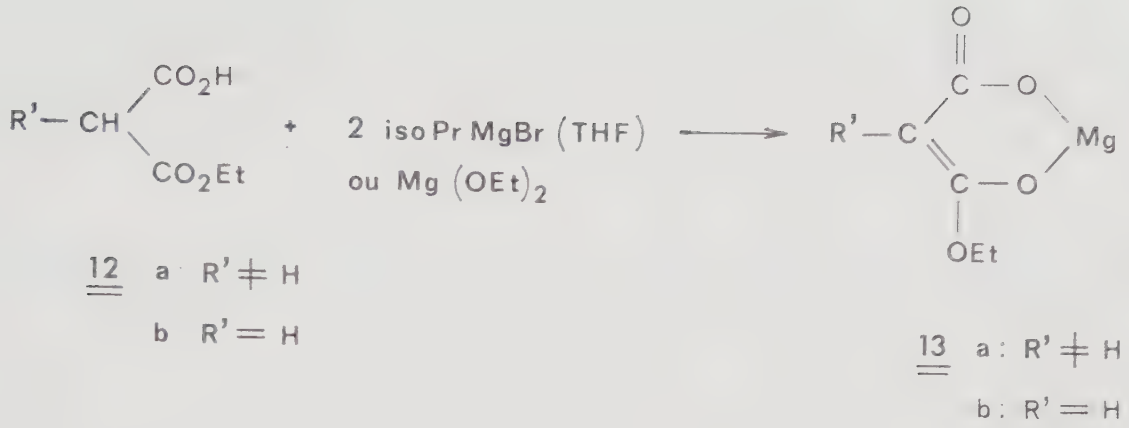
I - SYNTHESE DE β-CETOESTERS PAR ACYLATION DE L'ENOLATE MAGNESIEN DU MALONATE ACIDE D'ETHYLE (EMMAE) (20)

I - 1. RAPPEL DE LA METHODE DE IRELAND ET MARSHALL

En 1959, IRELAND et MARSHALL (22) (schéma 4) ont acylé par des chlorures d'acide 14a les énolates magnésiens 13a obtenus en traitant les hémiesters maloniques substitués 12a par deux équivalents de bromure d'isopropylmagnesium dans le tétrahydrofuranne (THF), ou par deux équivalents d'éthylate de magnesium ; ils ont ainsi obtenu les chélates 15a qui, après hydrolyse et décarboxylation quasi spontanée, conduisent aux β-cétoesters α-substitués 16a.

Lorsqu'ils ont essayé d'appliquer leur méthode au malonate acide d'éthyle non substitué 12b, IRELAND et MARSHALL ont observé une diacylation et obtenu, non pas les β-cétoesters $RCOCH_2CO_2Et$, mais les β-dicétoesters $(RCO)_2CHCO_2Et$.

En 1964, nous avons montré qu'en utilisant des agents acylants moins électrophiles que les chlorures d'acides tels que les anhydrides mixtes carboxyliques-carboniques 14b et les imidazolides 14c, la monoacylation de EMMAE 12b se fait bien et conduit avec de bons rendements aux β-cétoesters non substitués du type $RCOCH_2CO_2Et$ dans des conditions très douces (schéma 4).

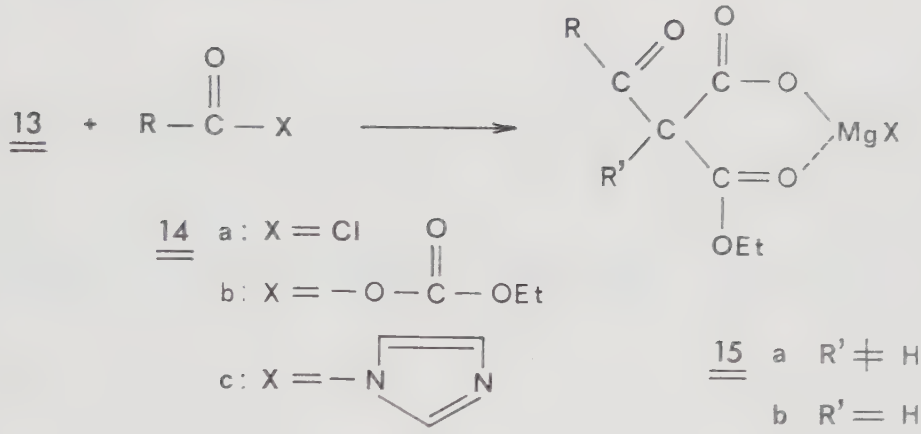


12 a $R' \neq H$

b $R' = H$

13 a : $R' \neq H$

b : $R' = H$



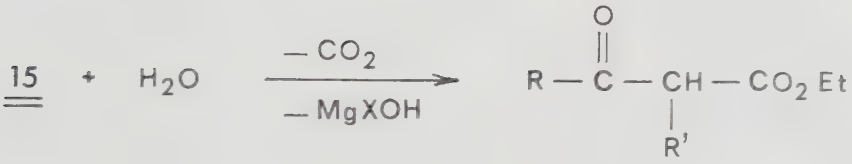
14 a : X = Cl

b : X = — O — C — OEt (O)

c : X = — N N —

15 a $R' \neq H$

b $R' = H$



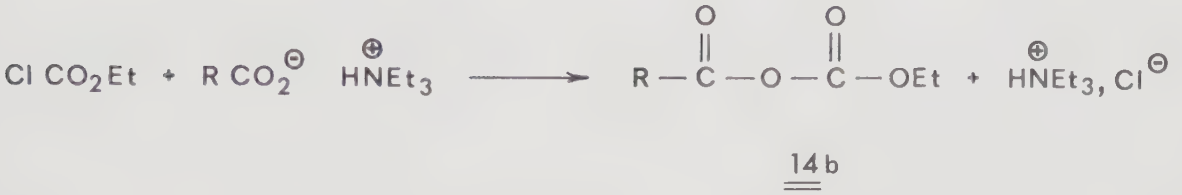
16 a : $R' \neq H$

b : $R' = H$

Schéma 4

I - 2. ANHYDRIDES MIXTES CARBOXYLIQUES CARBONIQUE 14b

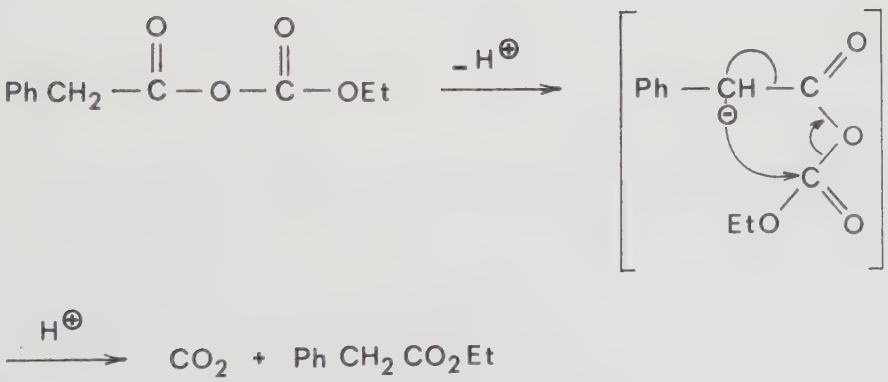
Les anhydrides mixtes carboxylique - carboniques 14b (23)(24) se préparent facilement par action à 0° dans un solvant inerte du chlorocarbonate d'éthyle sur un acide carboxylique en présence de triéthylamine :



14b

Ces anhydrides 14b par réaction avec EMMAE 13b conduisent à froid aux β-cétoesters cherchés 16b.

Cependant, l'essai de préparation du γ-phénylacétylacétate d'éthyle (16b, R=C_6H_5) s'est soldé par un échec total : visiblement l'anhydride mixte formé est instable à cause de l'acidité du méthylène benzylique et se décompose par acylation intramoléculaire.



WOODWARD a interprété la décomposition facile des anhydrides mixtes phénylacétique-acétiques en méthylcétones par un mécanisme analogue. (25)

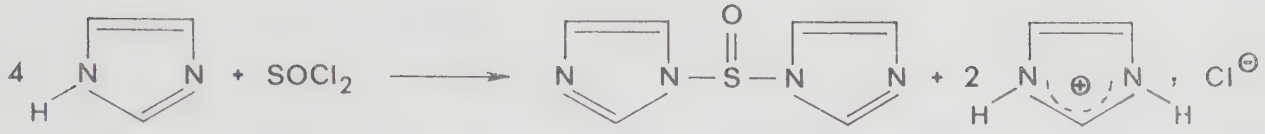
I - 3. IMIDAZOLIDES

Les imidazolides, ou N-acylimidazoles, constituent un autre groupe de dérivés moyennement activés d'acides carboxyliques ; ils ont été étudiés principalement par STAAB depuis 1956 (26a). Nous avons préparé les imidazolides 14c (schema 4) par une des méthodes décrites par STAAB (26b), à savoir l'action du N,N'-thionyldiimidazole (TDI) sur un acide carboxylique dans le tétrahydrofuranne (THF) à température ambiante.

TDI

14c

TDI est lui-même préparé par action du chlorure de thionyle sur l'imidazole.(27)



TDI

La réaction des imidazolides 14c avec EMMAE 13b conduit aux β-cétoesters 16b en 2 heures à la température ambiante.

Les rendements obtenus à partir des imidazolides sont plus élevés que ceux obtenus à partir des anhydrides mixtes carboxylique-carboniques. En particulier, le γ-phénylacétylacétate d'éthyle a été obtenu avec un rendement de 79%.

Dans le tableau I sont résumés les rendements obtenus en appliquant les deux variantes de la méthode.

TABLEAU I

Rendements en β -cétoesters $RCOCH_2CO_2Et$

R \ Méthode	Anhydride mixte	Imidazolide
C_2H_5	57%	68%
C_3H_7	57	74
C_5H_{11}	70	78
C_6H_{13}	62	74
C_7H_{15}	65	78
C_6H_5	35	65
$pNO_2C_6H_5$	60	77
$C_6H_5CH_2$	0	79
$C_6H_5CH=CH$	53	20 - 40

Par comparaison avec les méthodes déjà décrites de synthèse de β -cétoesters non substitués 16b, ainsi qu'avec celles qui ont été décrites depuis, notre méthode se caractérise par de bons rendements et surtout par des conditions expérimentales dont la douceur est souvent très utile (voir entre autres la synthèse d'une prostaglandine par l'équipe de ROUSSEL-UCLAF, Tetrahedron Letters 1972, 1491, et la synthèse de phaeoporphyrines par G.W. KENNER et coll. J.C.S. Chem. Comm. 1972, 844).

II - PREMIERS ESSAIS D'ELONGATION DE DERIVES DIACETIQUES

La première étape était d'obtenir des β , δ -dicétoesters tel que le "triacétate" 17 dont l'acide 18 devrait nous conduire

$CH_3\,CO\,CH_2\,CO\,CH_2\,CO_2Et$ — 17

$CH_3\,CO\,CH_2\,CO\,CH_2\,CO_2H$ — 18

$CH_3\,CO\,CH_2\,CO\,CH_2\,CO\,CH_2\,CO_2Et$ — 19

par allongement d'une unité acétique au "tétraacétate" désiré 19 (cf. schéma 3). WITTER et STOTZ (28) ont préparé l'acide dioxo-3,5 hexanoïque 18 (acide "triacétique") par la suite de réaction représentée sur le schéma 5 :

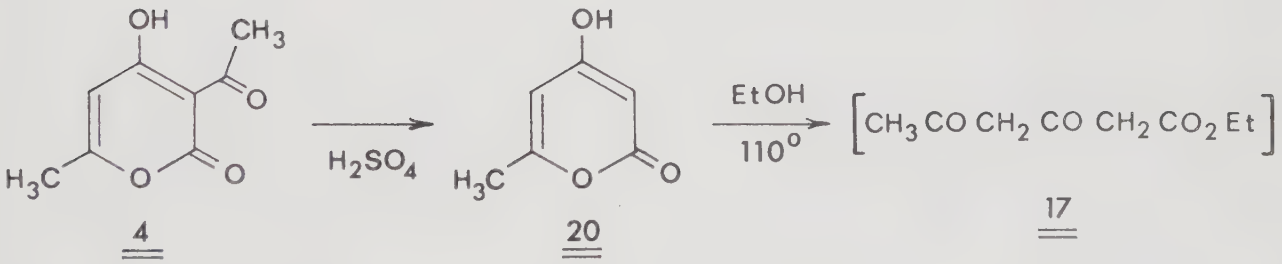
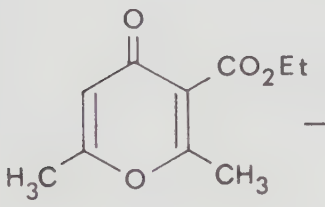


Schéma 5

l'acide déhydroacétique 4, traité par l'acide sulfurique à 50% conduit à la lactone triacétique 20 qui, par action de l'éthanol en tube scellé, donne le triacétate d'éthyle 17. Celui-ci est isolé et purifié sous forme de son sel de cuivre qui avait été décrit dès 1906 par SPROXTON (29). WITTER et STOTZ n'isolent pas le triacétate 17, mais le tranforment en acide triacétique 18 par saponification et hydrolyse ménagée. Plus récemment, S. GELIN et R. GELIN (30) ont préparé le triacétate d'éthyle 17 par ouverture alcaline et désacétylation de la carbéthoxy-3 diméthyl-2,6 pyrone-4, et ils ont montré que 17 est un composé stable facilement distillable.



$\xrightarrow{OH^{\ominus}}$ $CH_3\,CO\,CH_2\,CO\,CH_2\,CO_2Et + CH_3\,CO_2H$

17

II - 1. A PARTIR DE β-CETOACIDES

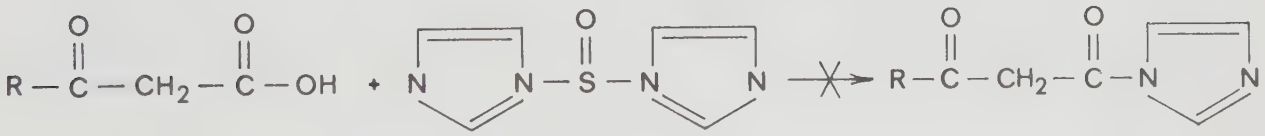
Il était tentant d'essayer de partir de l'acide triacétique 18 et d'obtenir en une seule étape le "tétraacétate" d'éthyle 19 dont on aurait pu étudier la cyclisation.

$CH_3\,CO\,CH_2\,CO\,CH_2\,CO_2H \longrightarrow CH_3\,CO\,CH_2\,CO\,CH_2\,CO\,CH_2\,CO_2Et$

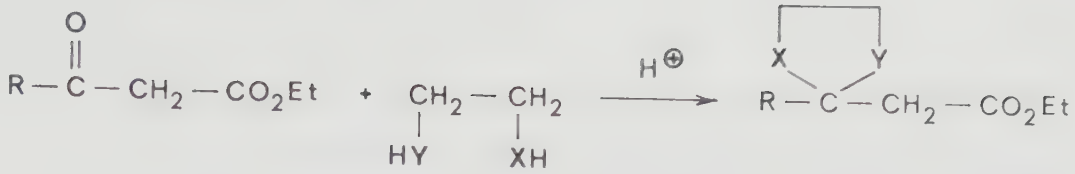
18 19

La méthode à l'anhydride mixte ne s'appliquant pas quand les hydrogènes en α du carboxyle sont mobiles (cf. p. 12), nous devions absolument utiliser la méthode à l'imidazolide. Comme réaction modèle, nous avons voulu étudier la condensation de EMMAE 13b avec un imidazolide d'un β-cétoacide aliphatique $RCOCH_2CO_2H$. Il est bien connu que les β-cétoacides sont instables et se décarboxylent très facilement (31), mais MITZ et coll. (32), puis STENHAGEN (33) ont montré qu'à partir de $R=C_8H_{17}$, ces β-cétoacides sont assez stables pour être préparés par hydrolyse acide du β-cétoester correspondant et commodément isolés ; à température ordinaire, ces β-cétoacides à longue chaîne ne se décomposent que très lentement. (33)(34)

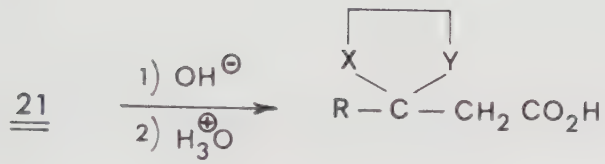
Mais nous avons constaté que la réaction de TDI sur un β-cétoacide ne conduisait pas à la formation de l'imidazolide, mais entraînait la formation d'un polymère visqueux.



TDI

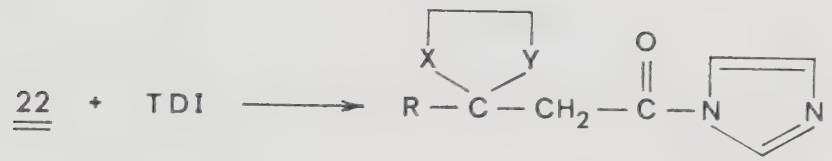


21

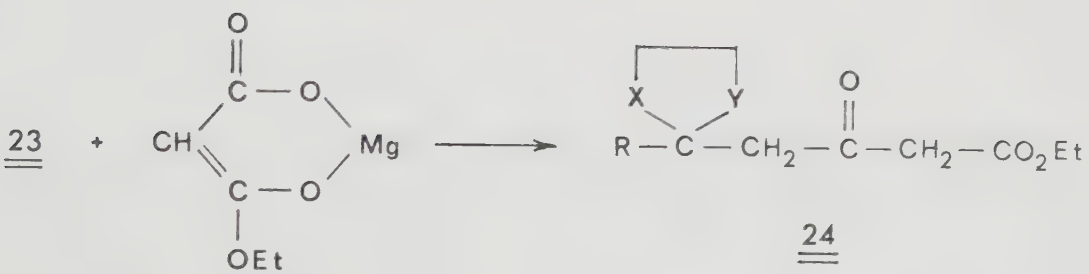


(pH3)

22



23



EMMAE 13b

24

a: X = Y = O

b: X = O Y = S

c: X = Y = S

Schéma 6

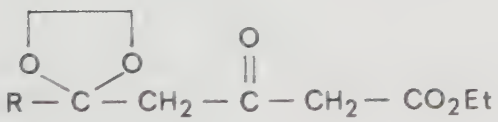
Nos premiers essais ont été effectués avec les dérivés de l'acétylacétate d'éthyle (21, 22, R=CH_3). Les trois sortes d'acides 22 (R=CH_3) réagissent normalement avec TDI en donnant les imidazolides 23 qui, par réaction avec EMMAE, conduisent aux β,δ-dicétoesters protégés en δ 24.

Il a fallu modifier le mode opératoire de façon à éviter l'hydrolyse, acidocatalysée, des acétals. Les acétals soufrés se forment bien mais ne semblaient pas présenter d'avantages par rapport aux dioxolannes pour la suite de la synthèse. Aussi, par la suite, et en particulier pour l'élongation des β-cétoesters $RCOCH_2CO_2Et$ ($R \neq CH_3$) conduisant à 24 ($R \neq CH_3$), nous nous sommes limités aux dioxolannes.

L'élongation est effectuée exclusivement par la méthode à l'imidazolide (schéma 6) qui donne de bons rendements (tableau II).

TABLEAU II

Rendements en β-cétoesters 24a à partir de 23a

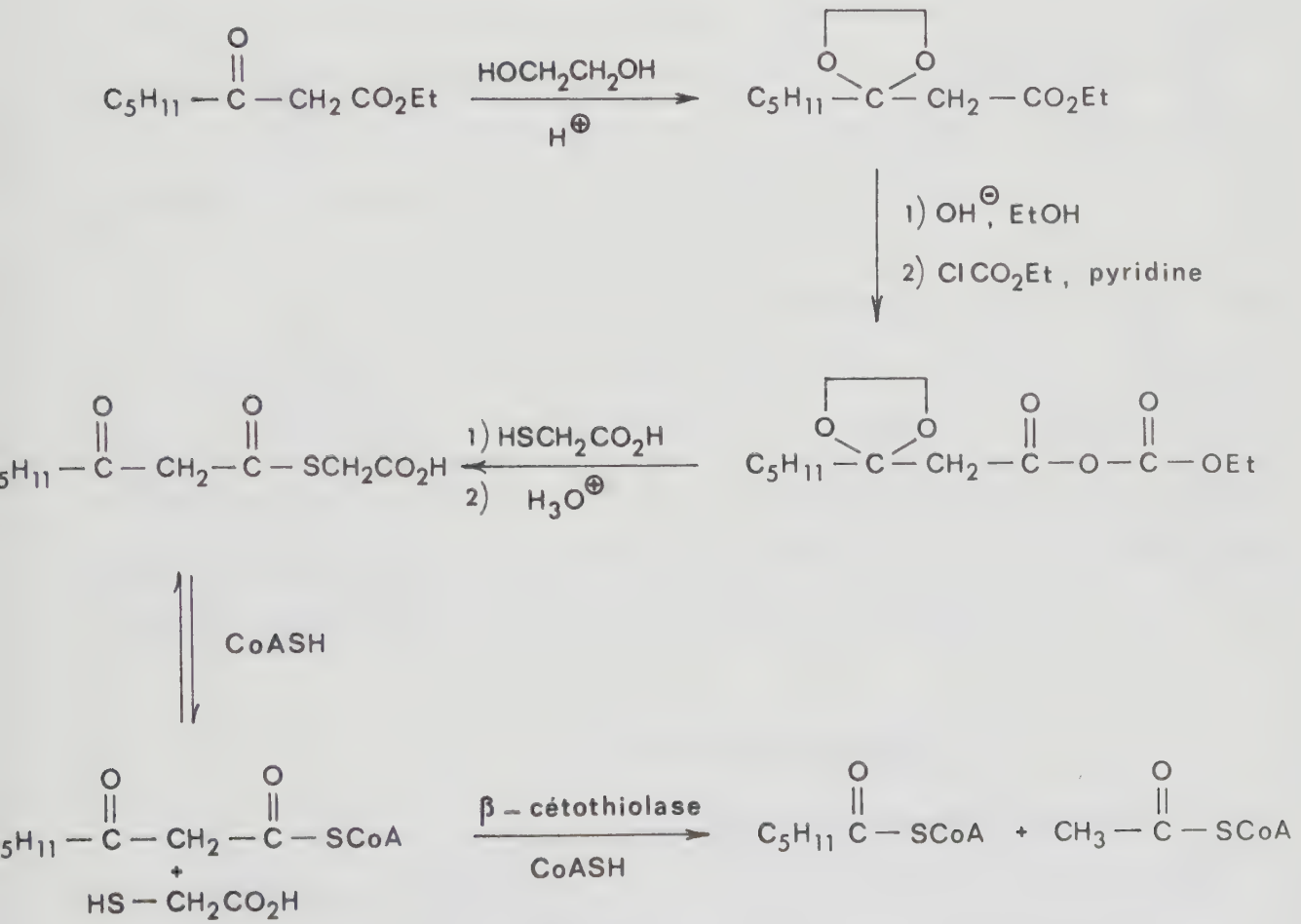


24a

R	Rdt
CH_3	61
C_2H_5	45
C_3H_7	65
C_5H_{11}	60
C_7H_{15}	72

Par contre, la méthode à l'anhydride mixte est beaucoup moins fructueuse et, après quelques essais, a été abandonnée.

Il faut cependant noter une utilisation très intéressante d'un dioxolanne de β-cétoacide : en 1960, VAGELOS et ALBERTS (42) ont préparé le β-cétooctanoyl-CoA dont ils étudièrent la dégradation enzymatique, sous l'influence de la β-cétothiolase, en acétyl-CoA et caproyl-CoA ; le schéma réactionnel suivi par VAGELOS et ALBERTS a été le suivant :



II - 2.1.2. Ethers d'énols

Le carbonyle d'un β-cétoester peut également être protégé sous forme d'éther d'énol obtenu :

- soit par action du diazométhane (éther d'énol méthylique) (43)
- soit par action d'un orthoformiate d'alcoyle $HC(OR)_3$ (47) en présence d'un acide protonique ou d'un acide de Lewis (44, 45, 46).

Les éthers d'énols 25 ainsi obtenus (schéma 7) ont, comme l'a montré JONES (48) et comme cela a été confirmé par d'autres auteurs (49), une structure trans (groupements alcoxy et carbalcoxy trans). La saponification suivie d'acidification ménagée jusqu'à pH 3 des β-alcoxycrotonates 25 conduit très facilement aux acides β-alcoxycrotoniques 26 dont on prépare les imidazolides 27. A partir de 27, on obtient par la méthode habituelle les β,δ-dicétoesters protégés en δ 28.

Nous avons ainsi préparé les dérivés 28 (R'=Et) et 28 (R'=Me) avec des rendements de 72% et 68% à partir des acides 26. Ultérieurement, S. GELIN (50), en faisant réagir le "triacétate" d'éthyle 17 avec l'orthoformiate d'éthyle, a pu mettre en évidence, parmi trois autres produits, 28 (R'=Et) et les caractéristiques spectrales du produit décrit concordent bien avec celles que nous avons observées.

II - 2.1.3. Autres protections

Nous avons également préparé un β,δ-dicétoester protégé en δ à l'état de chlorure vinylique 29, par la suite de réactions décrite dans le schéma 8. 29 n'est obtenu qu'avec un rendement très moyen (30% à partir de l'acide β-chlorocrotonique) et se révèle assez instable, le chlore vinylique conjugué

avec le système β-cétoester présentant certainement un caractère électrophile marqué (48,54,55). 29 n'a pas été utilisé par la suite.

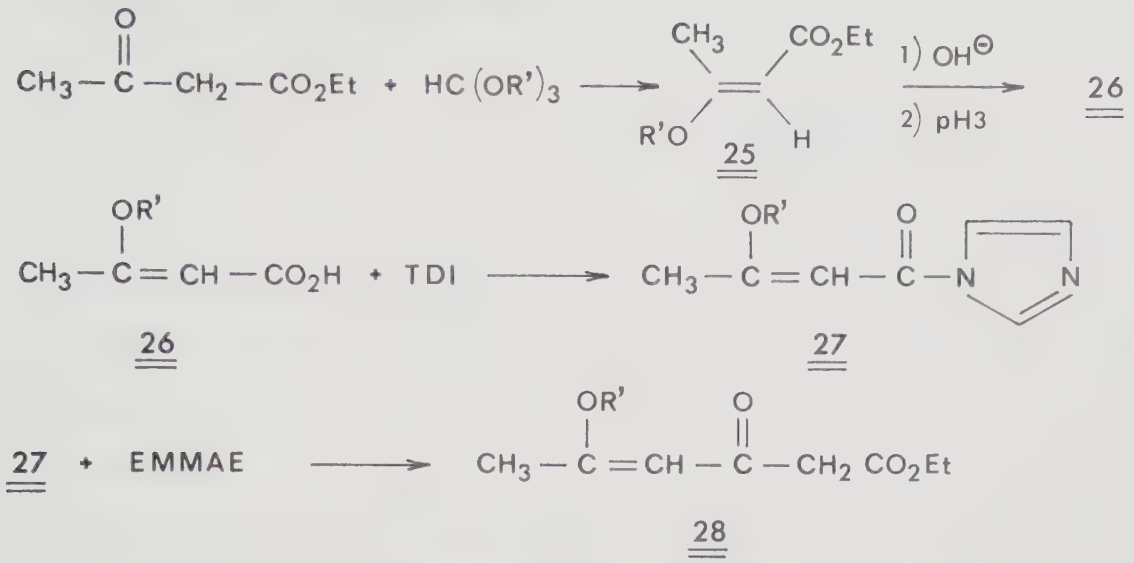


Schéma 7

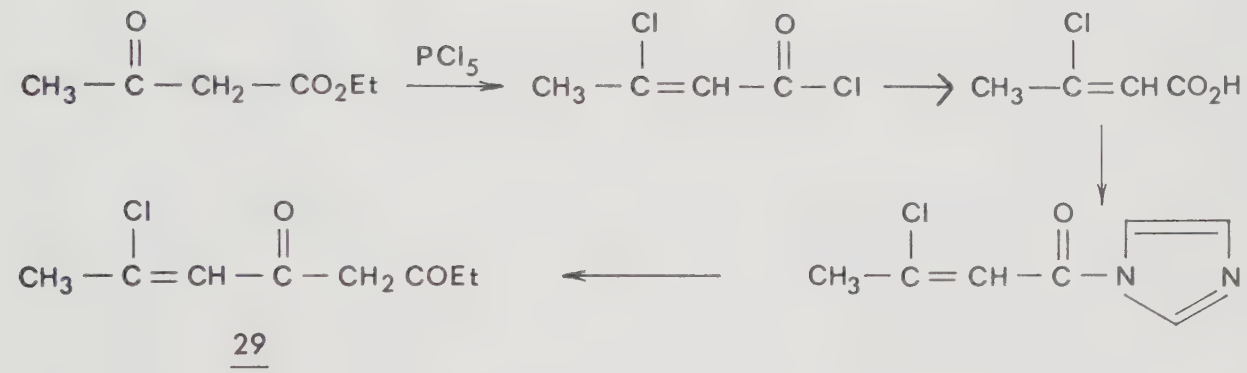


Schéma 8

II - 2.2. Essais de protection du carbonyle en β

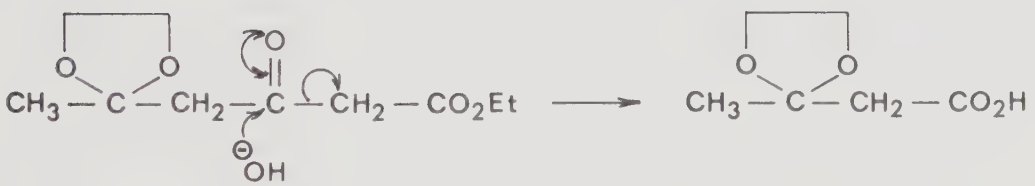
Nous disposons ainsi d'une série de β , δ -dicétoesters protégés en δ , et nous pouvons penser qu'il devrait être facile de protéger, par les mêmes procédures, le carbonyle en β, puis allonger la chaîne d'une unité $-CH_2-CO_2Et$, ce qui devait nous conduire à un dérivé du"tétracétate" d'éthyle.

II - 2.2.1. Essais directs

Nous avons essayé de répéter sur les esters 24 ou 28 les réactions de blocage effectuées sur $CH_3COCH_2CO_2Et$.

II - 2.2.1.1. Acétals

La réaction d'un équivalent d'éthylèneglycol avec 24a ne conduit à la formation que de 0,4 - 0,6 équivalent d'eau. Le produit obtenu n'est pas homogène en chromatographie sur couche mince (CCM) (4 taches). Saponifié, puis acidifié jusqu'à pH 3, le produit brut ne permet d'isoler que 30% de l'acide (22a R=CH_3) provenant d'une coupure "acide" (rétro-Claisen) (56) de 24a (R=CH_3).



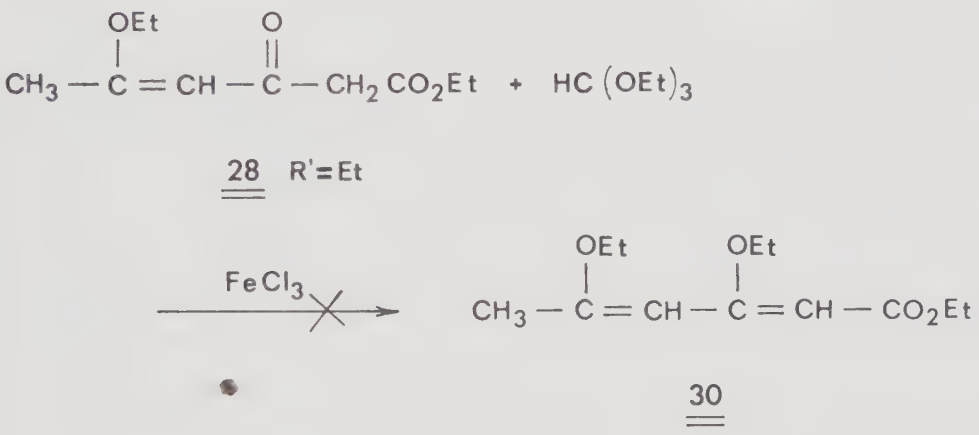
24a (R = CH_3) 22a (R = CH_3)

De la même façon, la réaction du mercaptoéthanol et de l'éthanedithiol avec les esters 21b et 21c (R=CH_3) ne permet que de récupérer une partie des acides de dégradation 22b et 22c (R=CH_3). Les réactions croisées n'ont pas été plus fructueuses.

La réaction de 24a ($R=CH_3$) avec l'orthoformiate d'éthyle en présence de chlorure ferrique ou de triflorure de bore ne se fait pas : les produits de départ se retrouvent pratiquement inchangés.

II - 2.2.1.2. Ethers d'énols

La réaction de 28 ($R'=Et$) avec l'orthoformiate d'éthyle en présence de chlorure ferrique conduit à un produit bien cristallisé, mais qui n'est pas le diéther d'énol 30 attendu.



L'analyse et les propriétés spectrales des produits sont en accord avec la structure 31, formée dans la suite de réactions décrites dans le schéma 9.

Des condensations 2-1 de l'acétylacétate d'éthyle avec l'orthoformiate d'éthyle ont été décrites (47b), et ce schéma réactionnel concorde bien avec le fait que 31 est également obtenu lorsqu'on utilise les orthoformiates de méthyle ou de n-butyle.

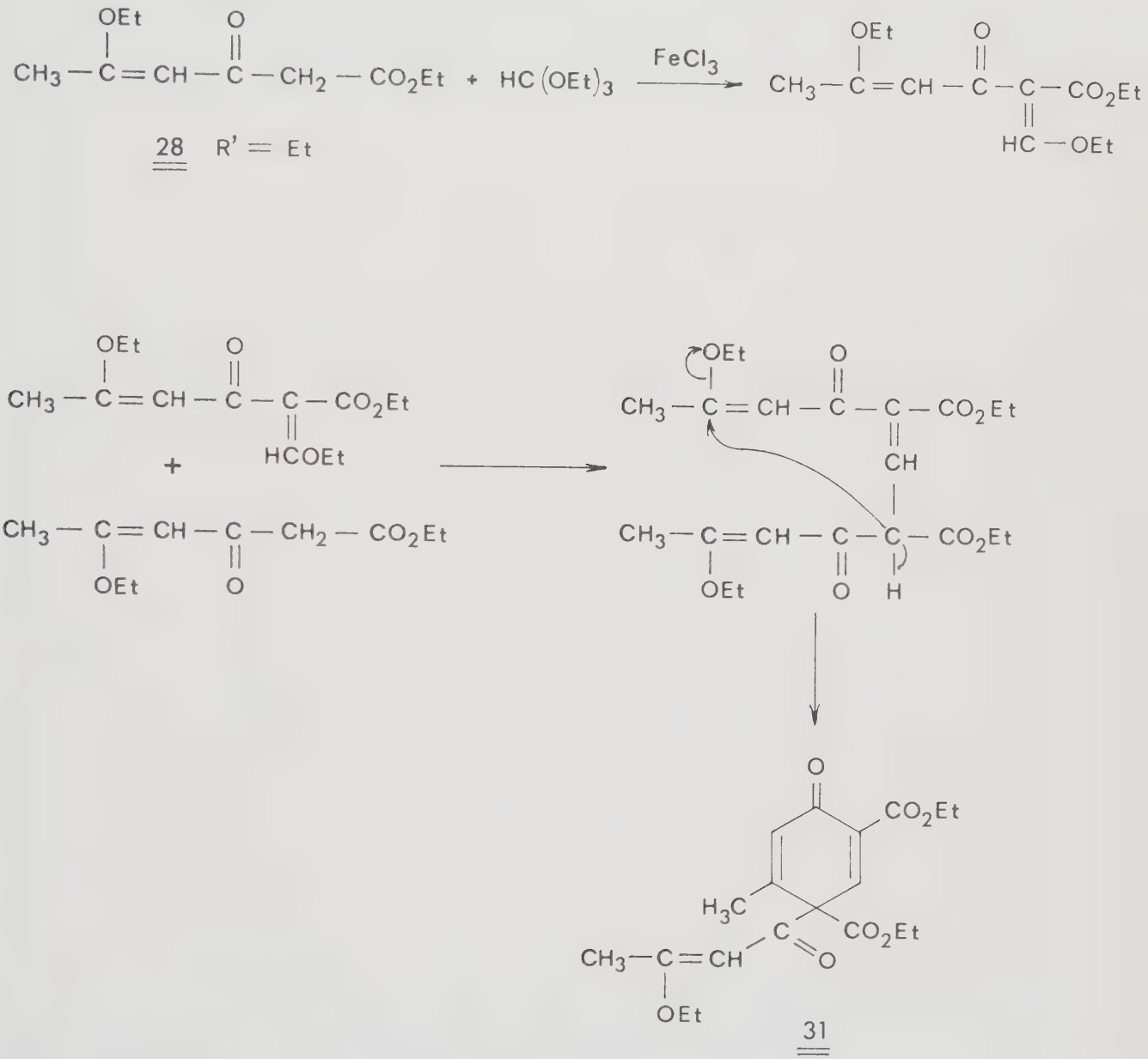


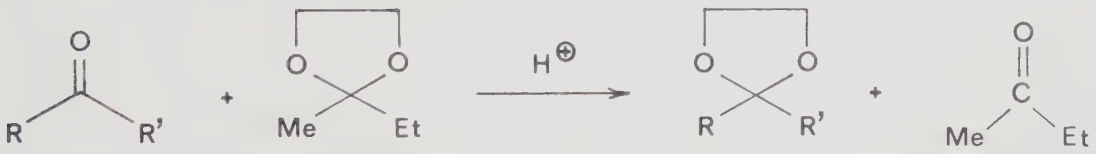
Schéma 9

Par contre, on constate que $\underline{\underline{28}}$ (R'=Me) ne réagit pas dans ces conditions avec les orthoformiates.

Par ailleurs, la réaction de $\underline{\underline{28}}$ (R'=C_2H_5 ou CH_3) avec l'éthylèneglycol ne permet finalement, après saponification et acidification ménagée, que de recueillir environ 20% des acides $\underline{\underline{26}}$ (R'=CH_3 ou C_2H_5) provenant de la coupure retro-Claisen des esters $\underline{\underline{28}}$.

II - 2.2.2. Essais de transcétalisation

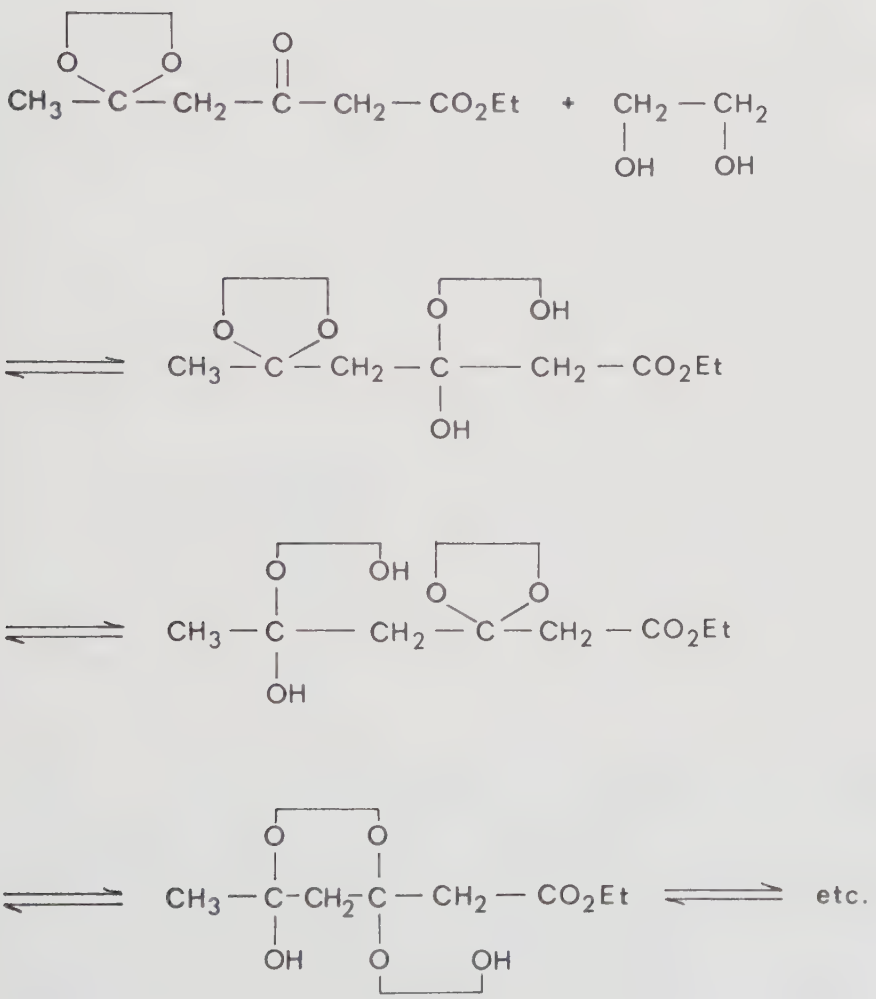
DAUBEN et coll. (57) ont montré que par transcétalisation à partir du dioxolanne de la butanone on obtenait les dioxolannes de cétones dans de meilleurs conditions que par la réaction directe.



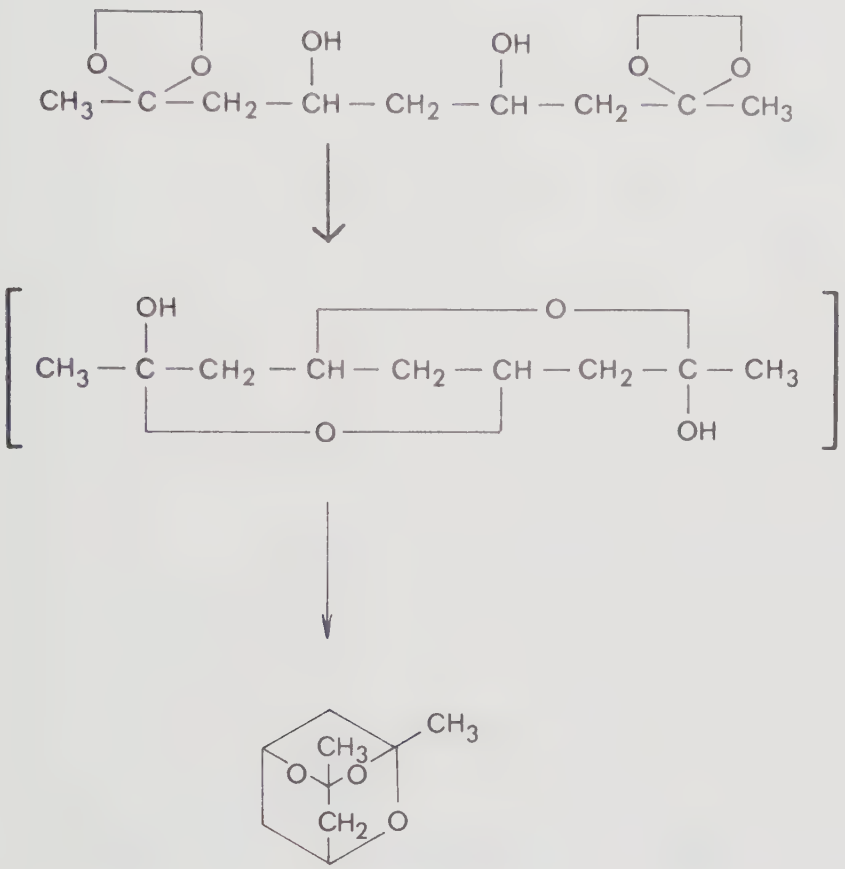
L'application de cette technique aux esters cétoniques $\underline{\underline{24}}$ et $\underline{\underline{28}}$ n'a pas été plus fructueuse que les essais précédents.

Nous constatons donc que nous ne parvenons pas à bloquer le carbonyle des β-cétoesters $\underline{\underline{24}}$ et $\underline{\underline{28}}$ par les méthodes classiques qui avaient bien réussi pour les β-cétoesters ordinaires.

L'explication de ces échecs pourrait être la suivante : toutes ces réactions de blocage sont acido-catalysées, tout comme le sont l'ouverture des acétals cycliques et l'hydrolyse des éthers d'énol ; on peut alors penser que la réaction du carbonyle libre avec l'éthylèneglycol s'accompagne de l'ouverture du dioxolanne ou de l'éther d'énol déjà formé d'où, sans compter les réactions de transesterification avec l'éthylèneglycol, un équilibre entre plusieurs formes acétaliques, par exemple :



STETTER et VESTNER (58) ont interprété par un processus analogue la transformation en milieu acide du bis-dioxolanne de la dihydroxy-4,6 nonanedione-2,8 en diméthyl-3,5 trioxa-4,6 adamantane :



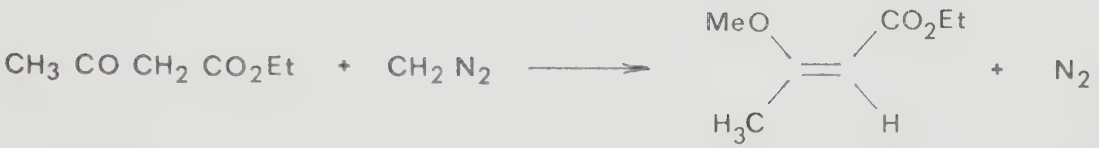
Dans ces conditions, il apparaissait illusoire de vouloir bloquer par ces méthodes le carbonyle libre des esters 24 et 28. A plus forte raison on ne pouvait envisager* le blocage direct par ces méthodes des deux carbonyles du "triacétate" 17 $CH_3COCH_2COCH_2CO_2Et$.

---

* voir par exemple les difficultés rencontrées dans la réaction de l'acétylacétone avec l'éthylèneglycol (59,60)

II - 2.2.3. Action du diazométhane

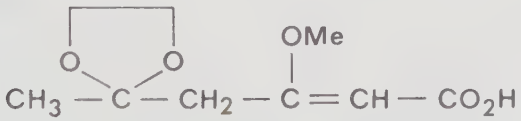
ARNDT (43), puis KOSTERMANS (61) ont montré que l'action du diazométhane sur l'acétylacétate d'éthyle conduit au β -méthoxycrotonate d'éthyle, de structure cis.



32

La réaction est longue, les rendements sont moyens et peu reproductibles.

En faisant réagir 24a (R=CH_3) sur le diazométhane, on obtient un mélange complexe (5 taches en CCM) d'où nous avons pu isoler, après saponification et acidification ménagée l'acide

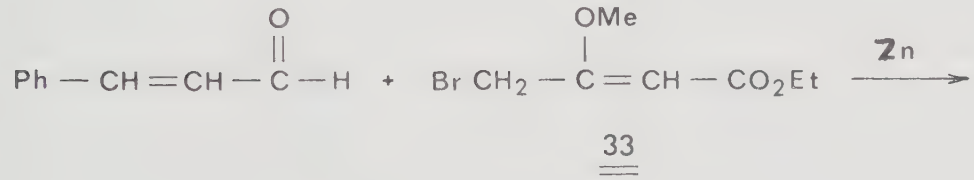


mais en très faible quantité (8%). L'action du diazométhane sur 28 (R=Et ou R=Me) conduit à des mélanges encore plus complexes que nous n'avons pas pu exploiter.

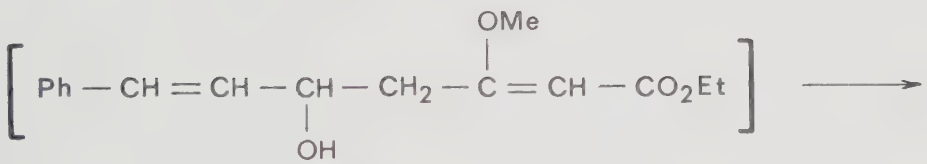
Ces résultats négatifs ne sont pas trop étonnants car on avait déjà signalé les réactions complexes du diazométhane avec les composés β-dicarbonylés (62,63) et les éthers d'énol (63-65). Devant ces échecs, nous avons envisagé d'autres voies d'élongation de la chaîne.

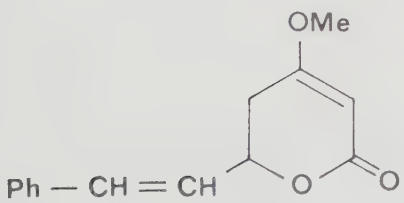
II - 3. CONDENSATION DE CLAISEN DE $CH_3-\overset{OR}{\overset{|}{C}}=CHCO_2Et$

KÖGL et de BRUIN (66) et KOSTERMANS (61) ont réussi à condenser le δ-bromo β-méthoxycrotonate d'éthyle 33 en présence de zinc avec l'aldéhyde cinnamique pour obtenir avec un faible rendement la kawaïne 34, un des principes actifs de la résine de Piper methysticum (kawa-kawa)



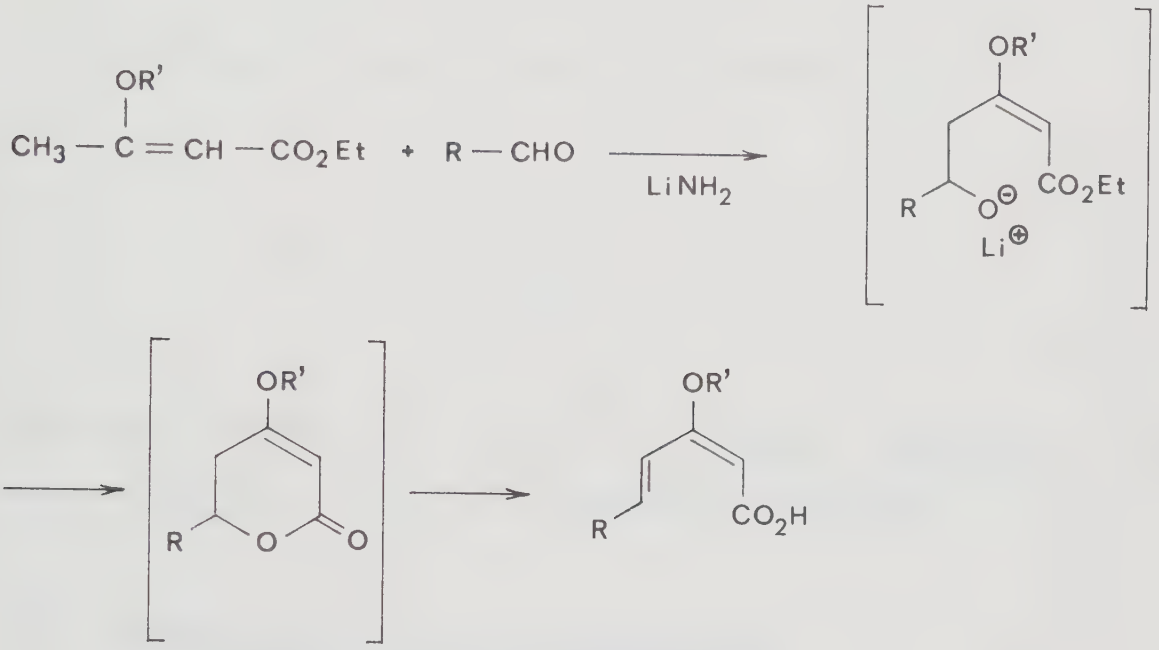
33





34

HAUSER et coll. (67,68) ont montré que, en présence d'amidure de lithium, les acétates réagissent avec les aldéhydes et les cétones dans des réactions de type Reformatsky. DEAN et coll. (69), puis SMISSMANN et VOLDENG (52) ont fait réagir les β-éthoxy ou β-méthoxy-crotonate d'éthyle avec une série d'aldéhydes et de cétones dans des réactions de type Réformatsky. Par exemple (52) :

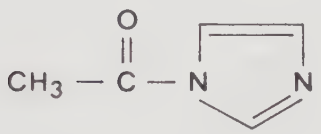


On peut considérer que les alcoxycrotonates se comportent ainsi en vinylogues d'esters, leur groupement méthyle pouvant être ionisé sous l'influence d'une base forte.

Nous avons alors pensé que, sous l'influence d'une base forte, ces alcoxycrotonates 25 pourraient donner le produit de condensation de Claisen qui est une forme protégée du "tétracétate" 19 (schéma 10).

Tous nos efforts pour effectuer cette condensation sont restés vains : quelle que soit la base employée (sodium, hydrure de sodium, t-butylate de potassium, amidure de lithium, complexe naphtalène/sodium) les alcoxycrotonates ont été retrouvés inchangés.

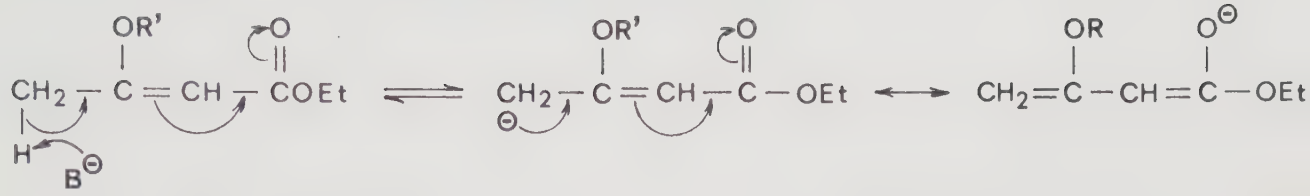
STAAB (70) avait indiqué que l'acétylimidazole



subissait facilement une condensation de Claisen. Nos essais avec les imidazolides 27 n'ont pas donné davantage de résultats.

II - 4. CONDENSATION DU TYPE DESHYDROACETIQUE

Comme nous l'avons indiqué plus haut (p. 16 et schéma 5), l'ouverture de la lactone triacétique 20 par l'éthanol conduit au "triacétate" d'éthyle 17. Cette lactone est obtenue par désacétylation de l'acide déshydroacétique 4, provenant lui-même de la condensation de deux molécules d'acétylacétate d'éthyle en présence de bicarbonate de sodium, avec élimination de l'éthanol formé. (cf. p. 2) La réaction se fait également très bien avec d'autres β-cétoesters du type $RCOCH_2CO_2Et$ (71).



25

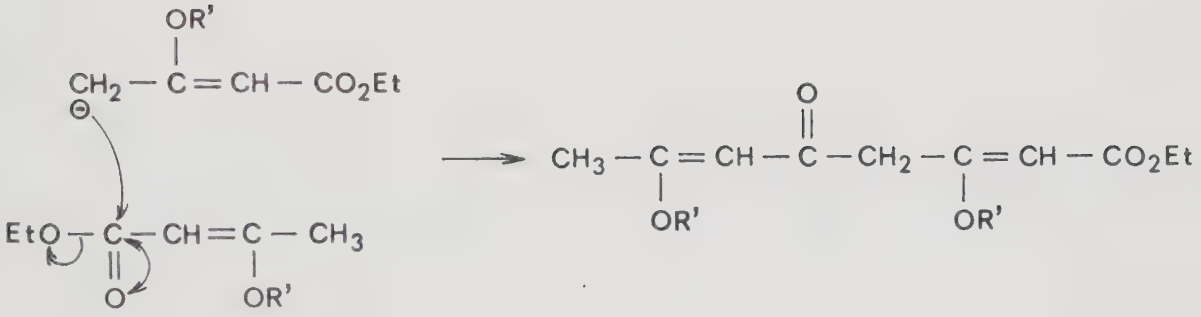
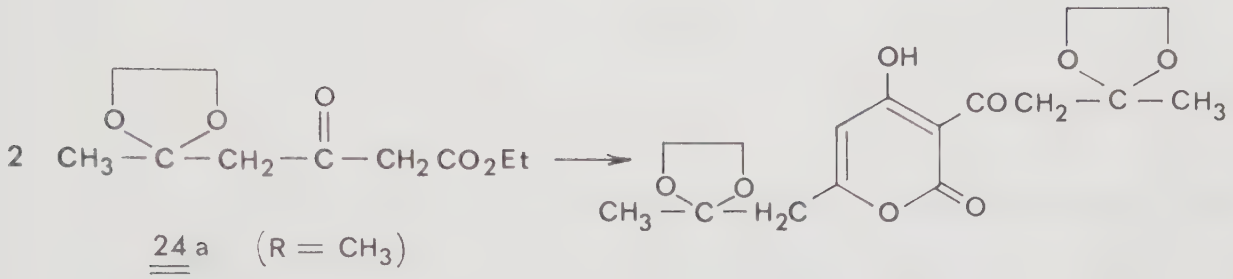


Schéma 10

Nous avons alors envisagé le schéma réactionnel suivant qui pouvait nous conduire à une forme protégée du "tétraacétate" d'éthyle 19 :

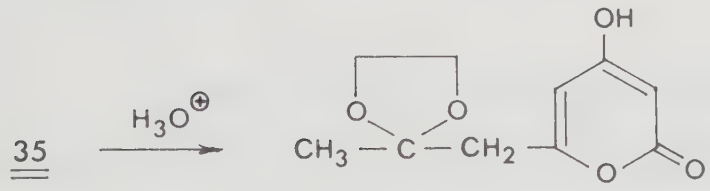
1. synthèse d'un homologue de l'acide déshydroacétique, mais en partant d'un ester 24a ou 28, par exemple :



24 a (R = CH_3)

35

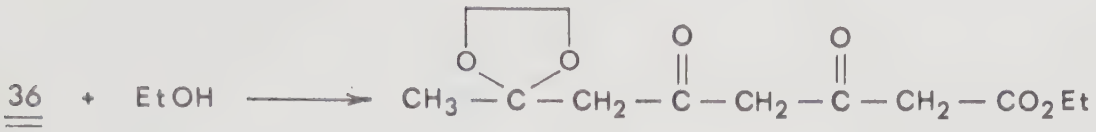
2. désacétylation de 35 par traitement acide et passage à 36, "homologue" de la lactone triacétique 20, et qui peut être considéré comme une forme protégée de la "lactone tétracétique" 38.



35

36

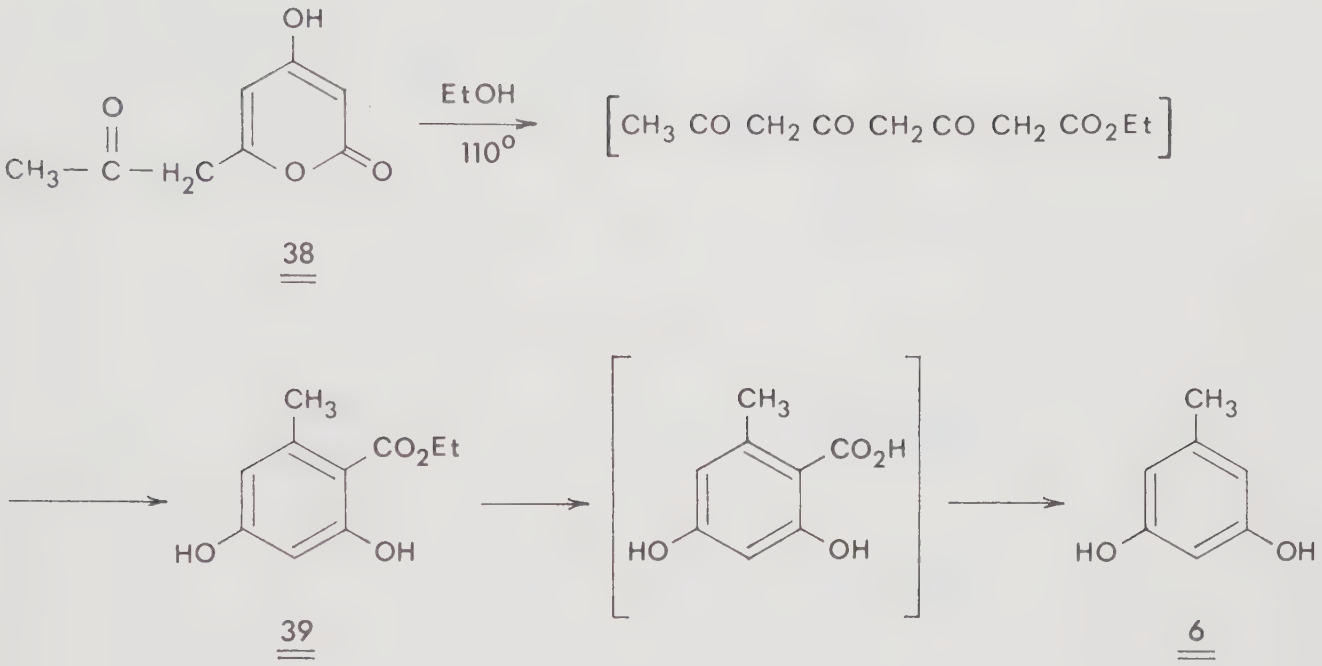
3. ouverture de 36 par l'éthanol qui devrait donner 37, forme partiellement protégée du "tétracétate" 19



37

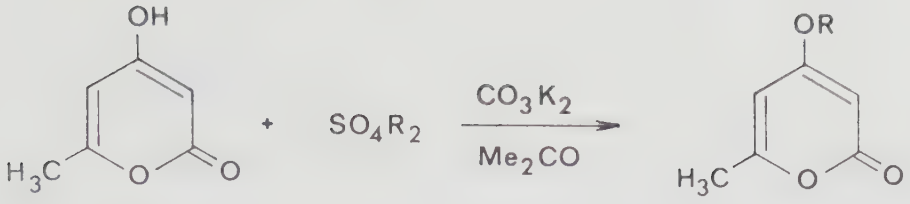
La première étape de cette synthèse n'a malheureusement pas pu être réalisée : quand on chauffe progressivement selon (71) une solution de 24a (R=Me) ou de 28 (R'=Et) dans le nitrobenzène en présence de bicarbonate de sodium, l'éthanol commence à distiller quand la température atteint 150°C; on maintient cette température et on recueille bien la quantité calculée d'alcool. On constate alors que tout le produit est carbonisé. En opérant à une température inférieure à 150°C, il n'y a pas de réaction. Il semble bien que les homologues 35 de l'acide déhydroacétique se forment, mais dans des conditions de température où ils se décomposent.

Signalons que la "lactone tétracétique" 38 a été isolée des cultures de Penicillium stipitatum en présence d'éthionine qui inhibe la formation des tropolones, produits habituels de la biosynthèse (72a). BENTLEY et ZWITKOWITS (72) ont également montré que 38, chauffé en tube scellé à 110° conduit à un mélange d'orsellinate d'éthyle 39 et d'un peu d'orcinol 6, vraisemblablement selon le chemin réactionnel suivant :

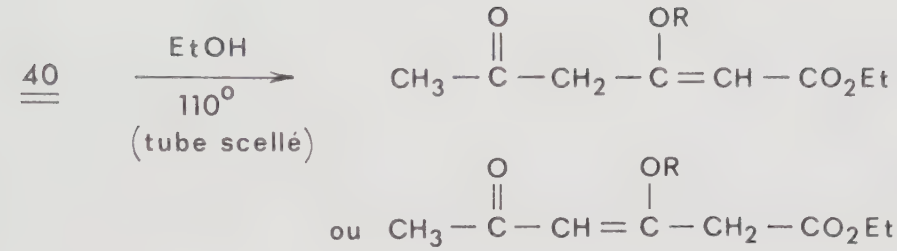


II - 5. ESSAIS A PARTIR DE LA LACTONE TRIACETIQUE 19

Les éthers 40 (R=Et ou Me) de la lactone triacétique 20 se préparent facilement par action d'un sulfate d'alcoyle. Nous avons essayé d'ouvrir 40 par alcoolyse, ce qui aurait dû nous conduire au "triacétate" d'éthyle protégé en β .



20 40



Nous n'avons obtenu que des goudrons. Un abaissement de la température de réaction permet juste de récupérer le produit de départ.

Encore une fois, les produits attendus, s'ils se sont formés, l'ont fait dans des conditions où ils se décomposent.

III - PROTECTION PAR O-ALCOYLATION DE DERIVES "TRIACETIQUES"

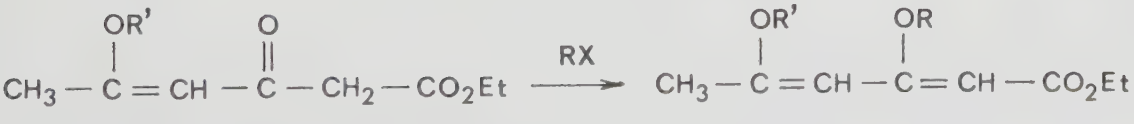
III - 1. PRINCIPES

L'échec du blocage du carbonyle libre dans les esters 24 et 28 semble bien dû à la catalyse acide de formation des acétals cycliques ou des éthers d'énols, catalyse acide qui provoque également l'ouverture des acétals.

C'est alors que furent publiés les premiers travaux concernant la O-alcoylation des énolates (73-76) qui montrèrent qu'il est possible d'obtenir en milieu alcalin une proportion importante d'éther d'énol en utilisant un solvant et un agent alcoylant appropriés.

Nous avons alors pensé qu'il pourrait être possible de protéger le carbonyle libre des esters 24a et 28 à l'état d'éthers d'énol par O-alcoylation de l'énolate et obtenir ainsi les esters 41 ou 42. (schéma 11)

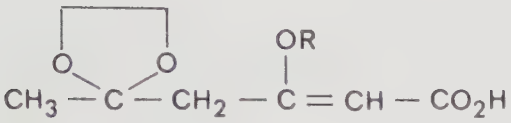
24a → 41



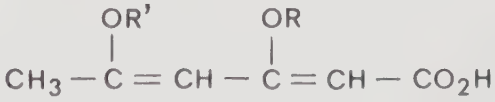
28 → 42

Schéma 11

Il nous fallait rechercher les meilleurs conditions expérimentales, non seulement pour obtenir le meilleur rendement en esters 41 ou 42, mais aussi pour pouvoir commodément séparer les éthers d'énols obtenus des produits de C- ou de di-C-alcoylation, ou tout au moins obtenir, après saponification et acidification ménagée, les acides 43 ou 44, points de départ pour la dernière élongation de la chaîne de deux atomes de carbone.

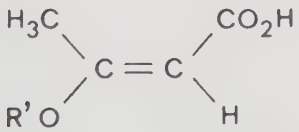


43



44

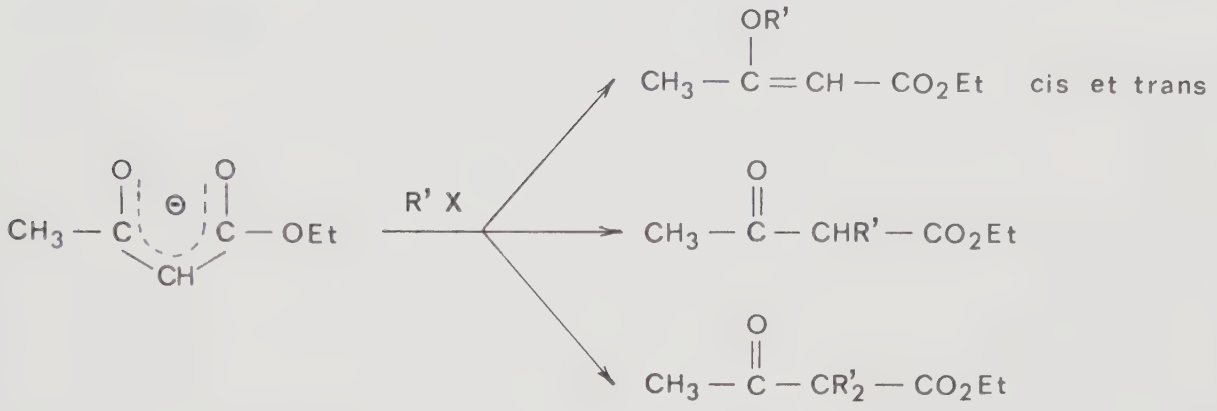
Nous avons d'abord cherché à mettre au point les conditions optimales pour la O-alcoylation de l'acétylacétate d'éthyle et la préparation des acides β -alcoxycrotoniques (trans) 45, avant d'appliquer



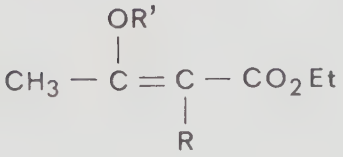
45 a: R' = Et.

ces conditions à la O-alcoylation des β -cétoesters 24a et 28.

L'énolate de l'acétylacétate d'éthyle peut donner quatre produits d'alcoylation, les éthers d'énol (cis et trans) et les produits de mono-C-alcoylation et de di-C-alcoylation.



Certains auteurs (49b) ont décrit également l'obtention d'un produit de O-alcoylation du dérivé mono-C-alcoylé soit :

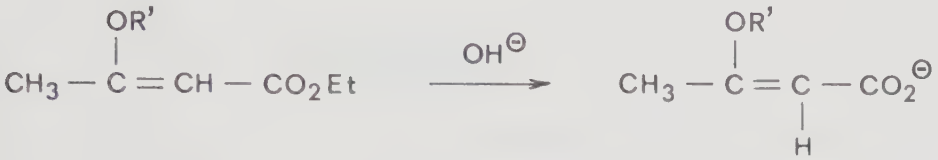


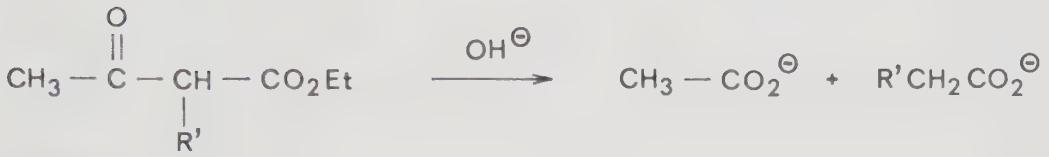
---

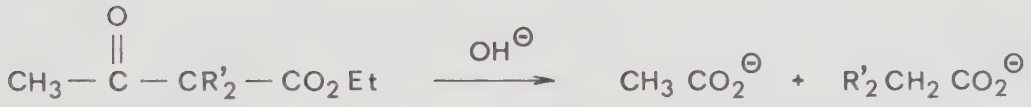
* dans nos conditions d'analyse par CPG, ces deux stéréoisomères ne sont pas séparés ; l'hydrolyse ultérieure convertit ce mélange, pour R'=Et, en acide β -éthoxycrotonique 45a trans.

mais dans les conditions que nous avons utilisées, il n'a jamais été mis en évidence.

Une analyse par chromatographie en phase gazeuse (CPG) permet de mesurer le pourcentage de O-alcoylation obtenu dans les diverses conditions. Ensuite, le mélange brut est soumis à une saponification avec un excès de base dans des conditions énergiques :







L'ester β-alcoxycrotonique (produit de O-alcoylation) est simplement saponifié, alors que les β-cétoesters de mono-C- et de di-C-alcoylation subissent une coupure "acide" (56) par réaction de "retro-Claisen" et donnent de l'acide acétique et un acide à chaîne plus courte que 45. On isole alors, après acidification ménagée jusqu'à pH 3, l'acide β-alcoxycrotonique 45 qui précipite et qui sera le point de départ du prochain allongement de la chaîne.

III - 2. MISE AU POINT DE LA METHODE

D'après les premiers résultats (73-76), résultats confirmés par la suite (81), le solvant et le réactif alcoylant semblaient être les principaux facteur de la compétition entre la C- et la O-alcoylation. Le choix de la base énolisante peut également intervenir. Ce sont ces facteurs que nous avons étudiés en ayant pour objectif d'obtenir le meilleur rendement en acide β-éthoxycrotonique 45a isolé.

III - 2.1. Solvants

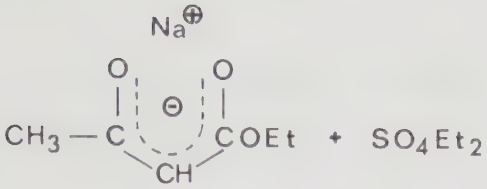
De bons rendements en produits de O-alcoylation sont obtenus en utilisant les sulfates d'alcoyle comme agents alcoylants (voir III-2.2.). Nous avons donc choisi d'étudier l'action du sulfate d'éthyle sur l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle dans différents solvants.

Dans ces essais, l'énolate de sodium a été préparé par action de l'hydrure de sodium sur l'acétylacétate d'éthyle dans le THF ou l'éther, filtré et ensuite agité dans le solvant choisi. Dans certains cas, le solvant ne dissout pas l'énolate et le milieu est hétérogène ce qui, toutes choses égales par ailleurs, doit favoriser la C-alcoylation. (78)

On opère à température ambiante. Les analyses par CPG ainsi que l'isolement de l'acide β-éthoxycrotonique par saponification suivie d'acidification ménagée ont été effectuées après 24 heures de réaction.

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau III.

TABLEAU III



Solvant	% $CH_3C(OEt)=CH-CO_2Et$ (CPG)	% $CH_3-C(OEt)=CH-CO_2H$ isolé
EtOH	7	5
t-BuOH	< 1	traces
CH_2Cl_2	4	2
DME	11	10
CH_3CN	25	22
CH_3COCH_3	30	28
Sulfolane	12	7
DMSO	72	65
NMP	74	63
DMF	75	60
HMPT	80	64

On constate, comme cela est bien compris maintenant (78-81), que les solvants aprotiques dipolaires favorisent la O-alcoylation et

que l'on peut, en utilisant par exemple le HMPT, le DMSO, le DMF ou la N-méthylpyrrolidone, obtenir finalement un bon rendement en acide β-éthoxycrotonique[*].(82)

C'est finalement le DMSO que nous avons choisi car, parmi les solvants aprotiques dipolaires, c'est certainement celui dont l'utilisation est la plus commode dans le cas étudié :

- il est facile à obtenir pur
- on peut l'éliminer facilement, car il est insoluble dans le pentane et beaucoup plus soluble dans l'eau que dans l'éther. Il est beaucoup plus difficile, par exemple, d'éliminer de la même manière le HMPT ou le DMF. Ainsi, le rendement en β-éthoxycrotonate d'éthyle est un peu plus élevé dans le DMF ou le HMPT que dans le DMSO, mais cette différence est "effacée" après saponification et acidification : le HMPT ou le DMF, restant dans l'ester brut, doivent certainement gêner l'isolement de l'acide β-éthoxycrotonique.

---

[*] Signalons que la préparation habituelle des acides β-alcoxycrotoniques est la substitution par des ions $RO^{\ominus}$ du chlore vinylique de l'acide β-chlorocrotonique, lui-même obtenu à partir de $CH_3COCH_2CO_2Et$. (82)

Cette méthode, d'ailleurs assez pénible, ne conduit qu'à des rendements médiocres.

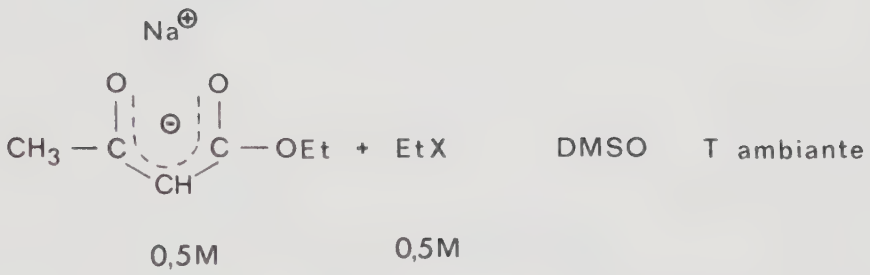
$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CO_2Et + PCl_5 \longrightarrow CH_3\overset{Cl}{\overset{|}{C}}{=}CHCOCl \longrightarrow$$

$$CH_3\overset{Cl}{\overset{|}{C}}{=}CHCO_2H \xrightarrow{RO^{\ominus}} CH_3\overset{OR}{\overset{|}{C}}{=}CHCO_2H$$

III - 2.2. Réactifs alcoylants

Parmi les réactifs éthylants, ceux qui donnent le plus de O-alcoylation sont, avec le sulfate d'éthyle, le tosylate d'éthyle et le fluoborate de triéthyloxonium (réactif de Meerwein). Nous avons comparé les proportions de produit O-alcoylé obtenues par réaction avec l'énolate de sodium de l'acétylacétate (tableau IV).

TABLEAU IV



EtX	% $CH_3C(OEt)=CHCO_2Et$
SO_4Et_2	72
TsOEt	68
$BF_4^{\ominus}$, $OEt_3^{\oplus}$	70

Le sulfate d'éthyle apparaît donc comme l'agent éthylant le plus intéressant. Il a seulement l'inconvénient d'être assez "paresseux"[*].

Parmi les groupes entrants, les radicaux ramifiés donnent plus de O-alcoylation que le groupe Et (76,81), mais les réactions concurrentes d'élimination deviennent importantes. Le groupe Me, plus "mou" que Et, donne plus de C-alcoylation.[**] Les sulfates de n-propyle et de n-butyle étant d'un accès plus difficile que le sulfate d'éthyle, pour un faible gain en produit O-alcoylé, nous avons utilisé ce dernier.

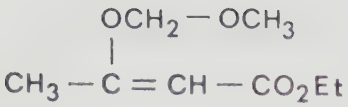
- Cas de l'éther chlorométhylique CH_3OCH_2Cl

L'éther chlorométhylique CH_3OCH_2Cl a un comportement particulier : dès 1909, SIMONSEN et STOREY (91) avaient montré que l'alcoylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle avec ce réactif conduisait, à côté du produit de C-alcoylation à une proportion notable d'éther d'énol 46. TEMNIKOVA et coll. (92) ont ensuite confirmé ce résultat et l'ont étendu à d'autres β-cétoesters et à des homologues de l'éther chlorométhylique. KLOPMAN (84) et HUDSON (86) interprètent ce résultat par le caractère "dur" de CH_3OCH_2- qui, par effet symbiotique[**] oriente la réaction vers la O-alcoylation.

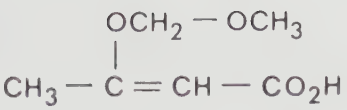
---

[*] Nous venons tout récemment de constater, avec F. GUIBE et P. SARTHOU, que le fluorosulfonate d'éthyle FSO_3Et ("Ethyl Magic") et le trifluorométhanesulfonate d'éthyle CF_3SO_3Et ("Triflate d'éthyle") donnent pratiquement la même proportion de produit O-alcoylé que le sulfate d'éthyle, mais avec des constantes de vitesse multipliées respectivement par $5\ 10^5$ et $15\ 10^5$. (87)

[**] L'anion ambifonctionnel énolate est caractérisé par un centre nucléophile "dur", l'oxygène, et un centre nucléophile "mou", le carbone (83-86). Un centre électrophile "dur" sera attaqué de préférence par l'atome nucléophile le plus dur ("effet symbiotique") (88-90).



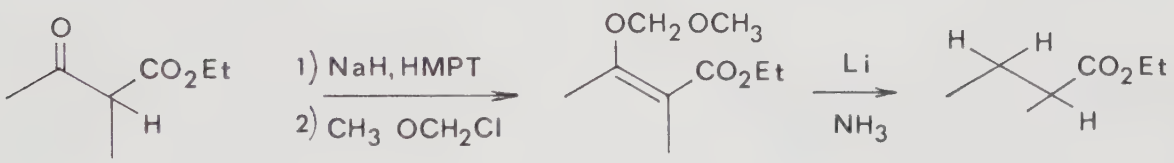
46



47

Nous avons obtenu par réaction dans le DMSO, 80% d'ester O-alcoylé 46 et finalement 65% d'acide β-méthoxyméthylcrotonique 47.

Tout récemment, COATES et SHAW (93) ont utilisé les éthers d'énols méthoxyméthyliques dans une nouvelle méthode de réduction de β-cétoesters.



SHAW (94) a ensuite montré que cette réduction s'applique aussi aux acides β-méthoxyméthylcrotoniques. Il a été ainsi amené, pour étudier la réduction de 47, à préparer l'ester 46 dans le HMPT, puis à le convertir en l'acide 47, obtenu avec un rendement global de 65% à partir de l'acétylacétate d'éthyle.

En ce qui nous concerne, l'éther chlorométhylique ne présentait donc pas d'avantage particulier par rapport au sulfate d'éthyle que nous avons continué à utiliser.

III - 2.3. Base énolisante

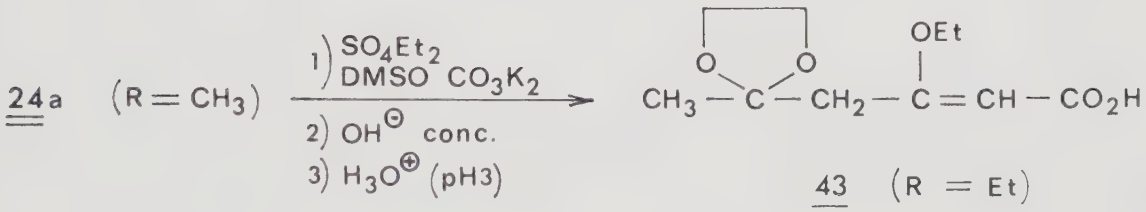
Jusqu'ici, nous avons toujours utilisé l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle préparé par action de l'hydrure de sodium dans un solvant inerte, puis dissous dans le solvant choisi.

Nous avons constaté que dans le DMSO, on obtient le même rendement en produit alcoylé en utilisant directement un mélange d'acétylacétate d'éthyle et de carbonate de potassium. Dans ce solvant, l'anion carbonate est une base assez forte pour ioniser convenablement l'acétylacétate.

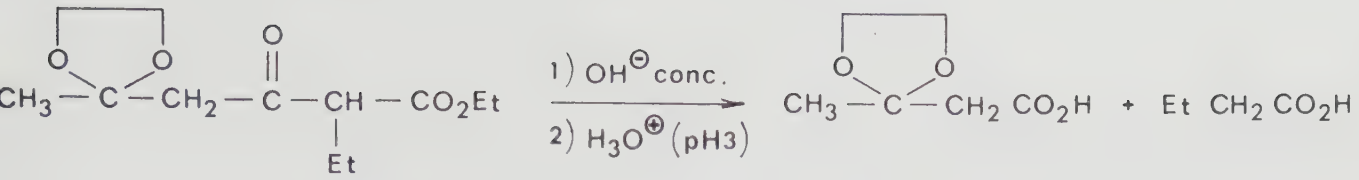
Par contre, dans ces conditions, le bicarbonate CO_3HK n'ionise pas l'acétylacétate d'éthyle et ce dernier ne réagit pas avec le sulfate d'éthyle.

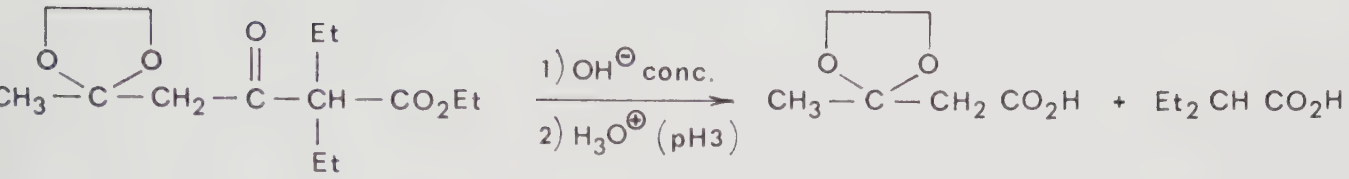
III - 3. SYNTHESES DE β,δ -DICETOACIDES PROTEGES EN β et δ

Nous avons donc constaté qu'en utilisant le DMSO comme solvant, le sulfate d'éthyle comme agent alcoylant et le carbonate de potassium comme base énolisante, nous pouvions bloquer le carbonyle libre d'un β-cétoester à l'état d'éther d'énol et obtenir ensuite l'acide β-alcoxycrotonique correspondant. Le milieu basique dans lequel s'effectue la O-alcoylation nous permettait d'espérer qu'un groupement dioxolanne ou éther d'énol ne serait pas touché. Nous avons donc appliqué cette méthode aux esters 24a (R=CH_3) et 28 (R'=Et). 24a (R=CH_3)



donne l'acide 43 (R =Et) avec un rendement global de 38-45%. 43 (R =Et) est insoluble dans l'eau, alors que les acides de coupure des produits de C- et de di-C-alcoylation sont très solubles, ce qui permet d'isoler facilement 43 (R =Et) à l'état pur.





Par contre, en opérant avec l'ester 28a, on isole avec un rendement total de 52% un mélange de deux acides dont l'acide β-éthoxy-crotonique 45 formé par coupure "retro-Claisen" de 28a et identifié par comparaison (CCM) avec un échantillon anthentique. L'autre acide est certainement 44 (R=R'=Et) (voir p. 41) comme le confirme le spectre RMN du mélange brut.

Un dosage alcalimétrique du mélange des deux acides permet d'évaluer à 50% la proportion de 44 dans le mélange, soit un rendement de 26% par rapport à 28a.

Visiblement, 28a est plus difficile à O-alcoyler que 24a (R=CH_3) cela peut être rapproché de la stabilisation de la forme cétonique de 28a, comme de celle de tous les β-cétoesters γ,δ-insaturés, observée

et interprétée par GELIN et ROUET (50) par effet donneur du groupement insaturé conjugué avec le système β -dicarbonylé.

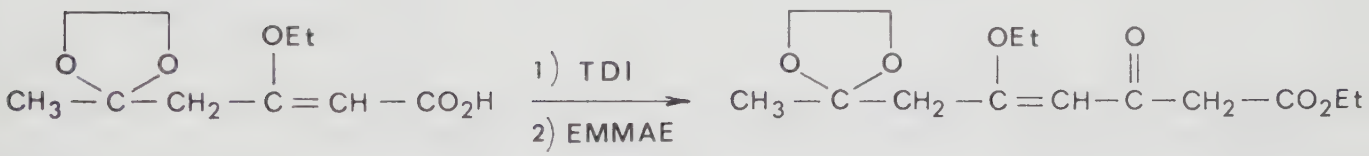
Nous avons donc décidé de partir de l'acide 43 (R'=Et) pour préparer un dérivé "protégé" du tétracétate d'éthyle, et d'homologues supérieurs de 43 pour accéder à des dérivés "protégés" d'homologues supérieurs du "tétraacétate".

$$R - CO - CH_2 - CO - CH_2 - CO - CH_2 - CO_2Et$$

IV - SYNTHESE ET CYCLISATION DE DERIVES "TETRAACETIQUES"

IV - 1. SYNTHESE D'UN DERIVE DU TRIOXO-3,5,7 OCTANOATE D'ETHYLE ("TETRACETATE" D'ETHYLE)

En partant de l'acide 43 (R =Et), nous avons obtenu le β-cétoester 50, par réaction de l'imidazolide de 43 (R =Et).



43 (R = Et) 50

50 est un dérivé du tétracétate d'éthyle dont les carbonyles en 5 et 7 sont bloqués à l'état de dioxolanne et d'éther d'énol, groupements protecteurs acidolabiles. 50 ne distille pas et ne cristallise pas. Mais il est facilement purifié par chromatographie sur couche épaisse de gel de silice : il est alors obtenu pur avec un rendement de 42% (à partir de 43 R'=Et). Son analyse est correcte et ses spectres IR, UV et RMN correspondent bien à la structure proposée.

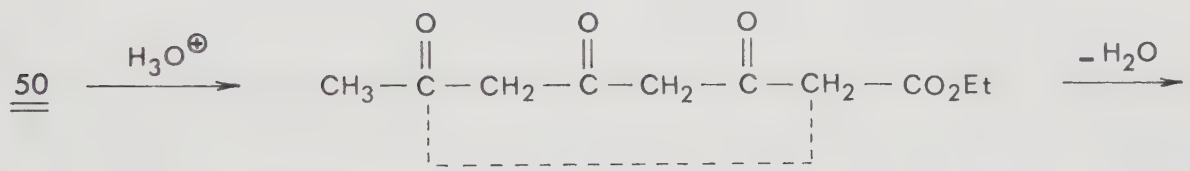
IV - 2. CYCLISATION

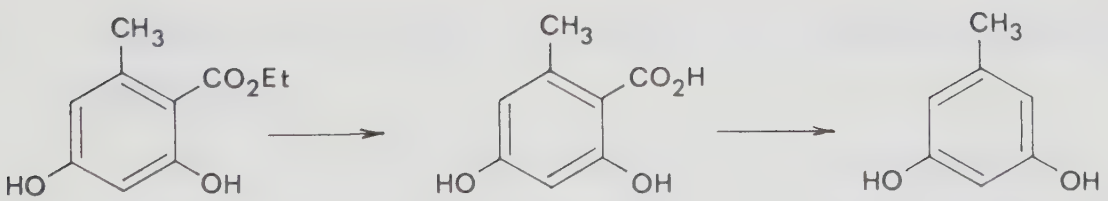
50 a été traité par des solutions, contenant 2% de dioxanne, d'acide sulfurique N, d'acide sulfurique $\frac{N}{10}$, de tampon de pH 4 et de tampon pH 6,8. L'évolution des différents systèmes a été suivie par CCM sur gel de silice.

Dans la solution d'acide sulfurique N, en 5 heures, 50 a entièrement disparu, en donnant un mélange d'orsellinate d'éthyle 39, d'acide orsellinique 5 et d'orcinol 6, identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques. En solution d'acide sulfurique $\frac{N}{10}$, il faut 10 heures pour que tout 50 disparaisse en donnant également 39, 5 et 6.

Par contre, dans les deux solutions tampons, l'évolution est plus lente : après 48 heures, on note seulement, à côté de la tache correspondant à 50, une légère tache correspondant au Rf de l'orsellinate d'éthyle 39.

La formation de 39, 5 et 6 s'interprète très facilement :





39 5 6

39, 5 et 6 ont été séparés préparativement par chromatographie sur couche épaisse de SiO_2 et identifiés par comparaison avec des échantillons anthentiques.

Dans le tableau V sont indiquées les proportions relatives en 39, 5 et 6 obtenus dans les deux milieux acides.

TABLEAU V

	39	5	6
H_2SO_4 N	20	20	60
H_2SO_4 $\frac{N}{10}$	30	25	45

Signalons qu'un échantillon d'orsellinate d'éthyle 39 authentique, traité 12 heures par l'acide sulfurique N, conduit à un mélange de 25% de 39 inchangé, 25% de 5 et 45% de 6.

IV - 3. SYNTHESES ET CYCLISATION DE DERIVES D'HOMOLOGUES SUPERIEURS DU TETRACETATE

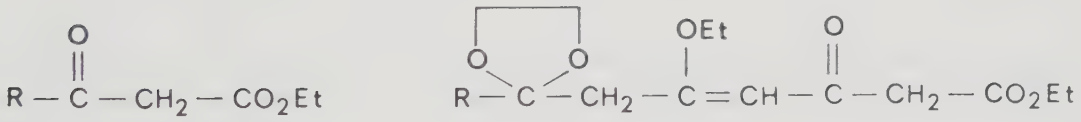
On sait (2,7,95,96) que d'autres acides aliphatiques que l'acide acétique peuvent jouer le rôle de "starter" dans la condensation conduisant à un polycétide et ainsi former des chaînes poly-β-cétoniques

du type :

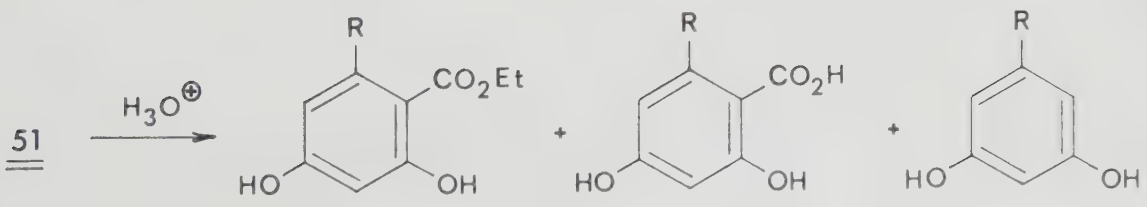
$$R\ CO\ (CH_2CO)_n\ COSCoA \qquad R \neq CH_3$$

Ainsi, par exemple, MOSBACH (95) a montré qu'en incubant Penicillium baarnense avec du propionate de sodium, on isolait, à côté de l'acide orsellinique, l'acide homoorsellinique 53 (R=Et) dont la présence ne peut s'expliquer que par la substitution du propionyl-CoA à l'acétyl-CoA comme "starter".

Aussi, avons-nous voulu synthétiser certains homologues supérieurs de 50 et étudier leurs cyclisations en milieu acide. Nous avons ainsi, en partant des β-cétoesters 16b et en répétant sur eux les différentes étapes décrites précédemment, obtenu les composés 51, homologues supérieurs de 50.



16 b $\qquad$ R = C_2H_5, C_3H_7, C_5H_{11}, C_7H_{15} $\qquad$ 51



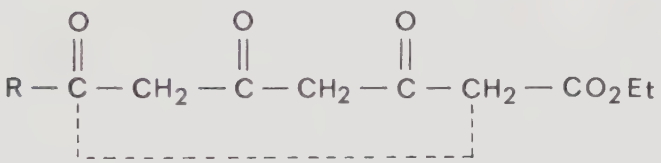
51 $\qquad$ 52 $\qquad$ 53 $\qquad$ 54

Les composés 51, traités par H_2SO_4 N, ou H_2SO_4 $\frac{N}{10}$, ont conduit aux résorcylates d'éthyle 52, aux acides résorcyliques 53 et aux résorcinols 54, homologues supérieurs respectivement de l'orsellinate d'éthyle 39, de l'acide orsellinique 5 et de l'orcinol 6.

52, 53 et 54 dans chaque cas ont été séparés et isolés par chromatographie sur couche épaisse de silice, identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques ou caractérisés par leurs propriétés spectrales.

V - CONCLUSION

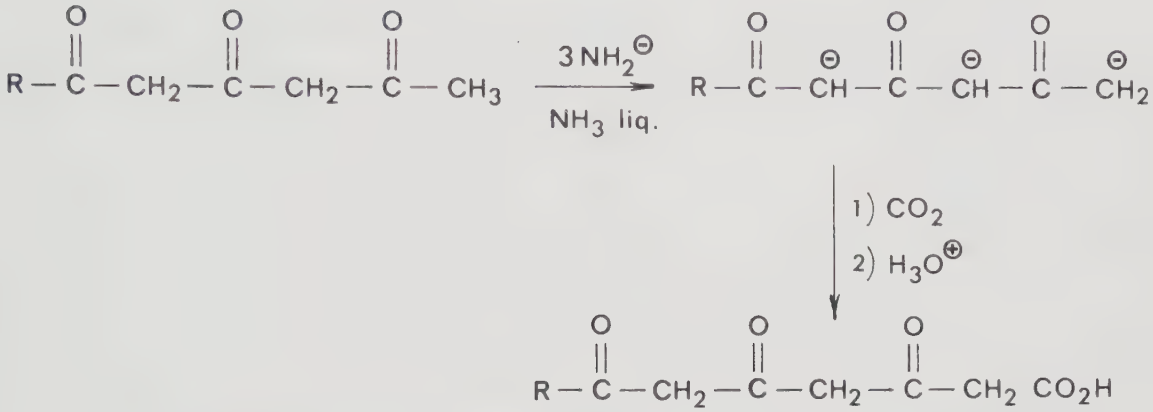
Au cours de ce travail, nous avons donc pu préparer une série de dérivés protégés du "tétracétate" d'éthyle et de ses homologues et montrer qu'après déblocage des groupes protecteurs, il y avait bien cyclisation selon une des voies envisagées initialement par BIRCH (2), à savoir une réaction d'aldolisation intramoléculaire :



Nous avons pu ainsi expérimenter un modèle chimique de biosynthèse des polycétides, et il peut être intéressant de situer notre travail parmi certaines autres recherches effectuées dans ce domaine, basées sur une approche différente et publiées simultanément ou postérieurement aux nôtres.

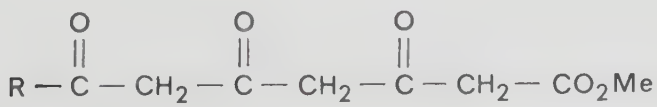
Parmi les essais de synthèses de type biogénétique revus récemment par MONEY (21), nous n'envisageons ici que ceux qui sont les plus proches des nôtres.

- HARRIS et coll. (97-101) se sont intéressés à la synthèse et à la cyclisation de β-tricétoacides non protégés 55, obtenus par carbonatation des trianions de β-tricétones, elles-mêmes préparées par acylation du dianion des β-dicétones correspondantes.



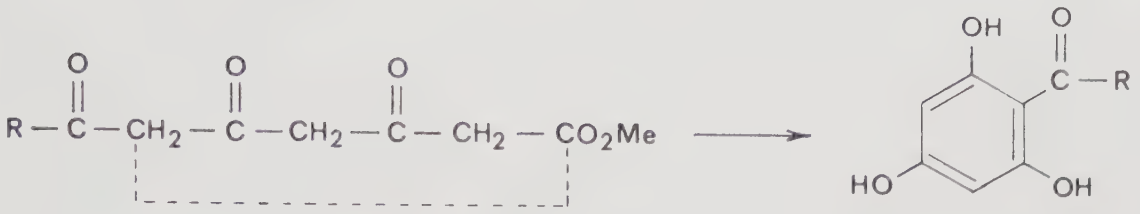
55

Les rendements obtenus, quand R est un radical aliphatique, sont faibles, mais HARRIS et coll. ont pu étudier les cyclisations de 55 qui, à pH 5, donnent les acides résorcyliques 53. HARRIS et coll. ont également préparé les esters méthyliques 56, et constaté qu'à pH 8,5 (tampon phosphate) ils se cyclisent en esters résorcyliques 52 (Me au lieu de Et), alors qu'en solution de potasse 2 M, il y avait formation



56

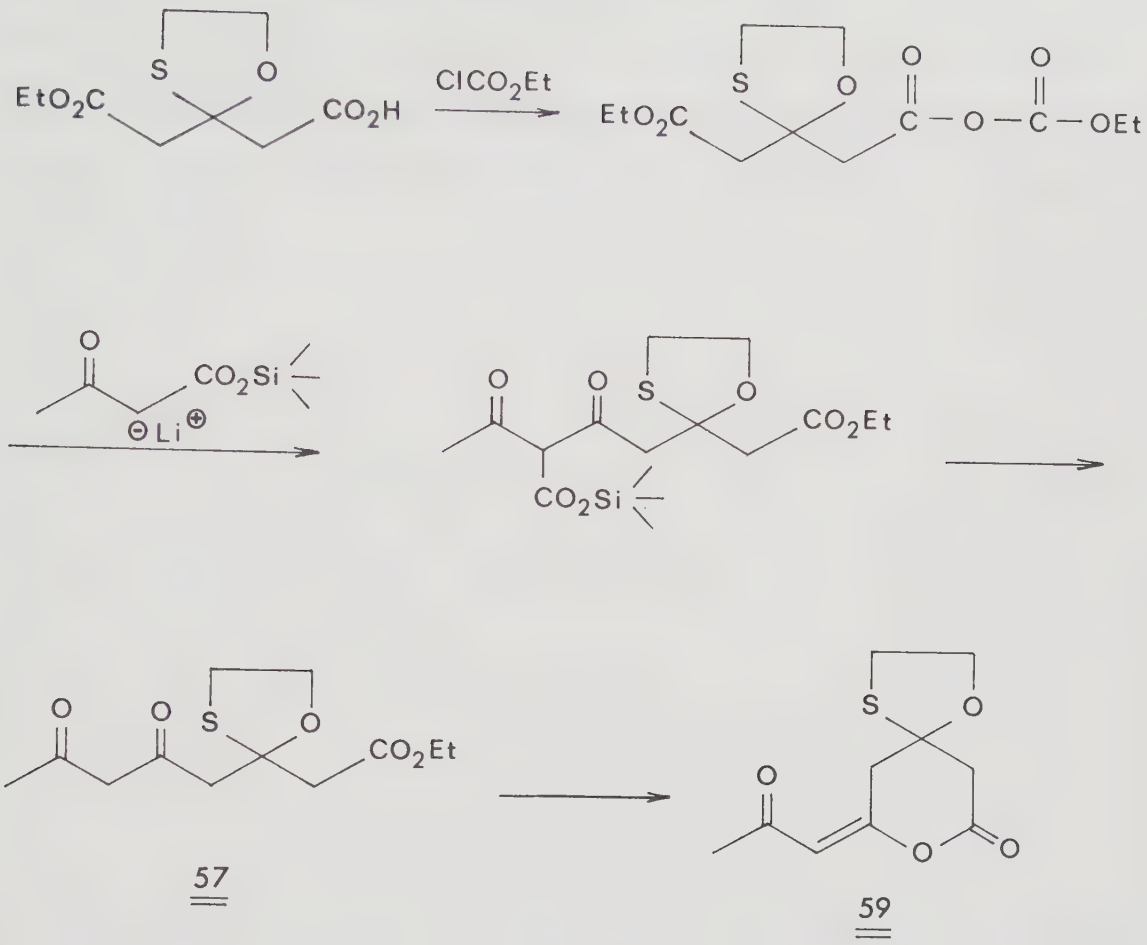
d'acylphloroglucinol 58, c'est-à-dire cyclisation selon la deuxième voie envisagée par BIRCH et correspondant à une réaction de Claisen intramoléculaire :



58

Les auteurs n'ont pas essayé de cycliser les esters 56 en milieu acide.

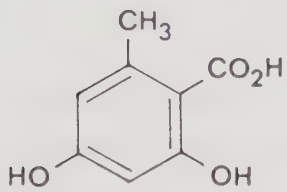
- SCHMID et SCHWOCHAU (40,102,103) ont effectué la synthèse de 57 dérivé du "tétracétate d'éthyle" protégé en β sous forme d'oxathiolane en condensant un anhydride mixte du monoester de l'acide acétonedicarboxylique protégé à l'état d'oxathiolane avec l'énolate de lithium de l'acétylacétate de triméthylsilyl, suivie d'hydrolyse et décarboxylation. Ils l'ont transformé ensuite en lactone 59, mais ne décrivent



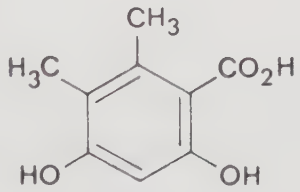
aucun essai de déblocage du groupement oxathiolane.

Il faut noter ici qu'actuellement peu de choses sont connues sur le processus proprement biochimique de la construction des polycétides qui a été jusqu'à présent assez peu étudiée d'un point de vue enzymatique, peut être parce qu'elle n'intéresse que des produits du

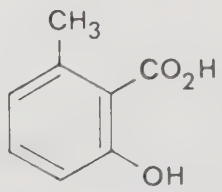
métabolisme secondaire. Le contraste est frappant avec les connaissances précises que nous avons maintenant de la biosynthèse des acides gras (14,17). En particulier, aucune enzyme intervenant dans la formation des polycétides n'a encore été isolée à l'état pur. Cependant, des extraits acellulaires qui synthétisent l'acide orsellinique 5 (104), l'acide méthyl-5 orsellinique 60 (105), l'acide méthyl-6 salicylique 8 (15,106-109)



5

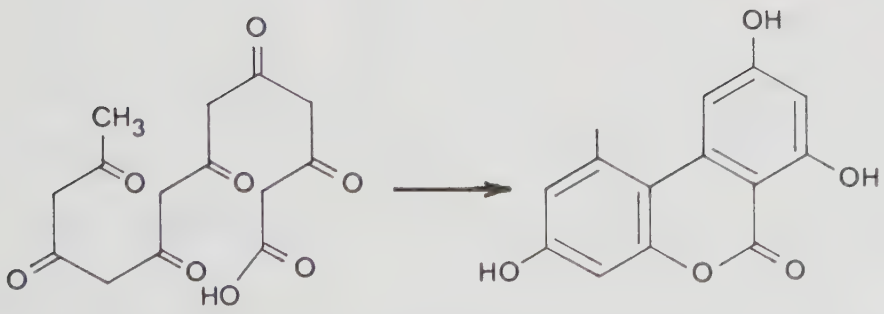


60

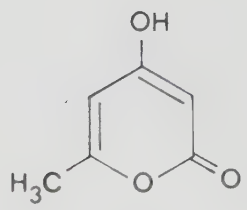


8

et l'alternariol 61 (110,111), polycétide plus complexe, ont été préparés,



61



20

et la purification partielle des enzymes correspondantes a été effectuée. Dans chaque cas, les auteurs ont montré que la biosynthèse doit s'effectuer sur un complexe multi-enzymatique, tout comme pour le biosynthèse des acides gras. Dès 1961, d'ailleurs, LYNEN (14) avait attiré l'attention sur la parenté étroite qui devait exister entre les deux processus de biosynthèse. Ainsi, on a pu montrer (112-113) qu'une synthétase d'acides gras produit, en l'absence de NADP*, la lactone triacétique 20 que l'on peut considérer comme une forme bloquée du "diacétate" (acétyl-acétate).

Par ailleurs, SCOTT et coll. (109) ont montré que le iodo-acétamide et la N-éthylmaléimide, réactifs spécifiques des groupes sulfhydriles, inhibent, chez Penicillium patulum, la biosynthèse de l'acide méthyl-6 salicylique 8 et des acides gras. Cela semble bien indiquer la présence de groupes -SH aux sites actifs de la "6-MSA** synthétase", comme cela a été bien montré pour les synthétases d'acides gras (114-116).

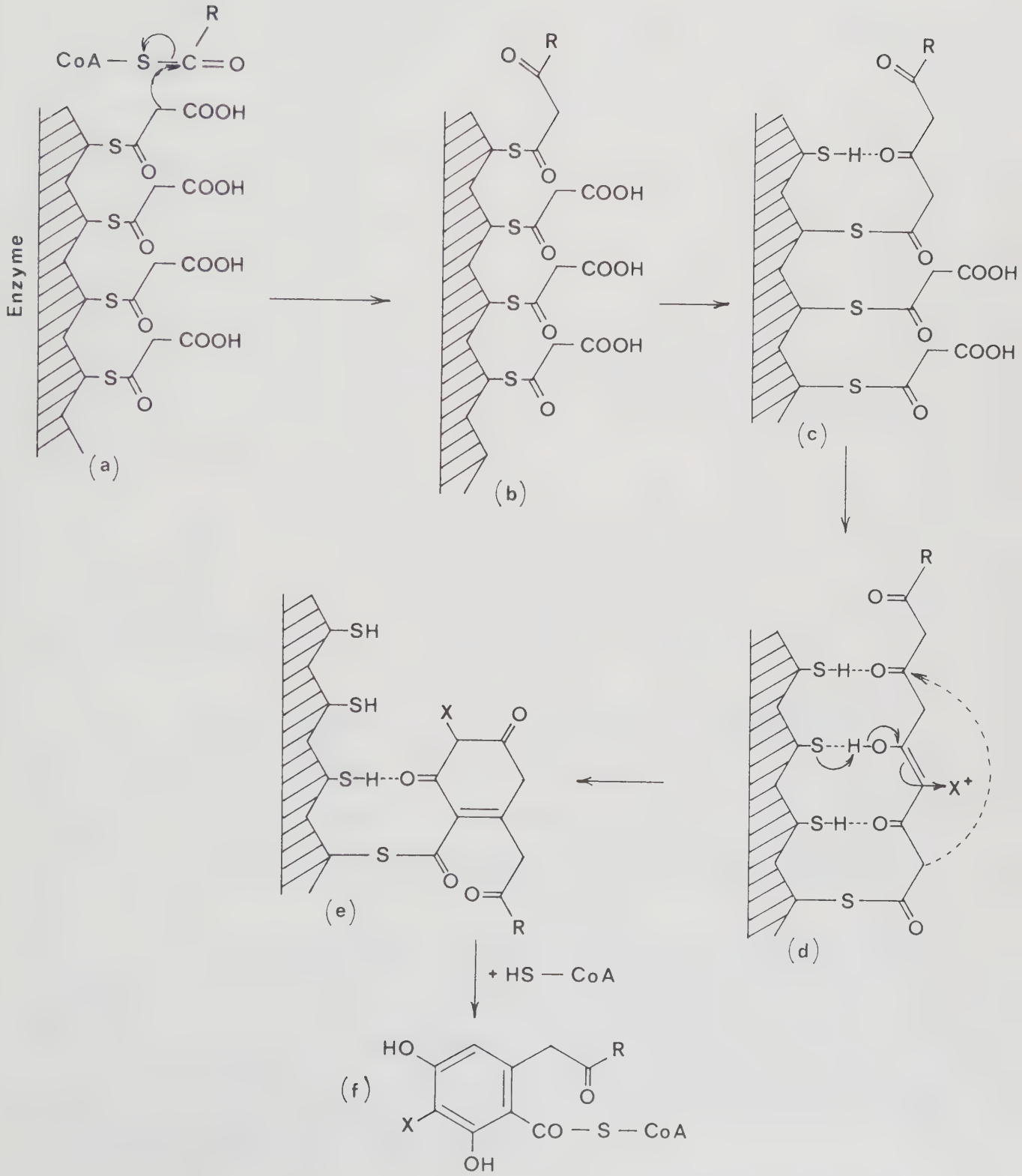
RICHARDS et HENDRICKSOW (117) ont proposé un modèle d'enzyme pour la biosynthèse des polycétides ("polyacétyl synthétase"). En insistant sur la grande instabilité que doivent présenter les chaînes poly-β-cétoniques libres, ils proposent le schéma suivant (correspondant à un "pentacétide") qui, en fait, est apparenté à celui, plus succinct, de BIRCH (p.7), mais permet une stabilisation de la chaîne poly-β-cétonique (schéma 12) :

---

* NADP : Nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate

** 6-MSA : acide méthyl-6 salicylique

Schéma 12



L'enzyme est considéré comme une succession de sites -SH, initialement occupés par des restes malonyle pouvant réagir par des réactions de "thio-Claisen" successives avec un acide "starter" activé sous forme de thioester du coenzyme A (a)(b). La chaîne poly-β-cétonique formée est stabilisée par liaisons hydrogènes avec les groupements -SH libérés à chaque condensation (c). Le transfert complet de l'hydrogène d'un -SH sur un carbonyle provoque la formation d'un énol qui pourra alors réagir avec des réactifs alcoylants (ici $X^{\oplus}$), ou oxydants, etc... en entraînant des modifications dans le noyau (d). Tout comme pour la synthétase des acides gras, il pourra y avoir, à certains sites, des groupes prosthétiques adjacents qui pourront réduire certaines cétones. Finalement, l'ensemble polycétide-enzyme pourra adopter une géométrie qui permettra la cyclisation de la chaîne en système aromatique par acylation interne (e)(f).

Notre méthode de synthèse de dérivés tétracétiques introduit à chaque étape un motif "acétate" $-CH_2CO_2Et$; les carbonyles sont tous protégés à l'exception du carbonyle en β de la fonction ester.

D'autres méthodes (21) de préparations de "tétracétates" libres (97-100) ou bloquées (102,103,118) ont été décrites, mais notre méthode est peut-être celle qui se rapproche le plus du processus réel de biosynthèse des polycétides tel qu'il est actuellement décrit.

Mais ce sont seulement de nouveaux travaux purement biochimiques, en particulier l'isolement et l'identification des enzymes responsables du processus de biosynthèse des polycétides, qui pourront faire avancer ce problème et orienter la recherche vers la synthèse de modèles chimiques de biosynthèse plus adéquats.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

I - β-CETOESTERS 16b

Les β-cétoesters $RCOCH_2CO_2Et$ 16b utilisés par la suite ont été préparés selon le mode opératoire général déjà décrit (20). Le tableau I (p. 15) indique les rendements obtenus ; ci-dessous sont rappelées les constantes physiques des produits obtenus.

- Oxo-3 pentanoate d'éthyle $C_2H_5COCH_2CO_2Et$

Eb_{16} = 90-95°C ; dérivé cuivrique : F = 146°C (C_6H_6)

Litt.: Eb_{22} = 100-105°C (119) ; dérivé cuivrique : F = 144-145°C (120)

- Oxo-3 hexanoate d'éthyle $C_3H_7COCH_2CO_2Et$

Eb_{20} = 98-102°C ; dérivé cuivrique : F = 127°C (EtOH 95%)

Litt.: Eb_{22} = 104°C (121) ; dérivé cuivrique : F = 125-126°C (121)

- Oxo-3 octanoate d'éthyle $C_5H_{11}COCH_2CO_2Et$

$Eb_{0,3}$ = 70-74°C ; dérivé cuivrique : F = 105°C (EtOH 95%)

Litt.: $Eb_{0,2}$ = 70-73°C (122) ; dérivé cuivrique : F = 107°C (122)

- Oxo-3 decanoate d'éthyle $C_7H_{15}COCH_2CO_2Et$

$Eb_{0,05}$ = 80-83°C ; dérivé cuivrique : F = 108°C (EtOH 95%)

Litt.: $Eb_{0,1}$ = 100-102°C (123) ; dérivé cuivrique : F = 106°C (124)

II - PREMIERS ESSAIS D'ELONGATION

- L'acide oxo-3 decanoïque $C_7H_{11}COCH_2CO_2H$ a été préparé par une adaptation de la méthode de STENHAGEN (33) : 10,5 g (0,05 mole) de $C_7H_{15}COCH_2CO_2Et$ sont dissous dans un mélange de 50 cm^3 de ACOH et 50 cm^3 d'une solution de HCl concentré. Après 48 heures à température ambiante, on ajoute de l'eau jusqu'à trouble persistant et on met au réfrigérateur ; le -céto-acide précipite en beaux cristaux que l'on lave au pentane et que l'on sèche sous vide à température ordinaire. On obtient 4,9 g (53%) de produit. F = 79-80°C. litt. : F = 79,5-80°C (33) ;

- Essai de préparation de l'imidazolide de $C_7H_{15}COCH_2CO_2H$

On prépare 0,01 mole de TDI selon la méthode habituelle (20) à partir de 2,72 g (0,04 mole) d'imidazole et de 0,72 cm^3 (0,1 mole) de $SOCl_2$; on obtient une forte coloration rouge qui tourne au brun. Après addition de 0,01 mole de EMMAE 13b et traitement usuel, on n'obtient qu'un goudron intraitable.

Les esters 21a et les acides 22a ont été préparés selon le mode opératoire décrit ci-dessous pour 21 et 22 ($R=CH_3$).

- le (dioxolanne-1,3 yl-2)-3 butanoate d'éthyle 21a ($R=CH_3$) est préparé avec un rendement de 80% par réaction de $CH_3COCH_2CO_2Et$ avec $HOCH_2CH_2OH$ selon (125).

- l'acide (dioxolanne-1,3 yl-2)-3 butanoïque 22a ($R=CH_3$) est préparé par une modification de la méthode décrite (41) :

On agite à température ambiante (forte agitation mécanique) un mélange de 43,6 g (0,25 mole) de 21a ($R=CH_3$) et de 11 g (0,28 mole) de NaOH dans 50 cm^3 d'eau ; après 15 minutes, on note un vif échauffement et le mélange devient homogène ; après refroidissement, on neutralise par HCl 2N en présence de phénolphtaléïne. On évapore l'eau sous vide, et le sel de sodium de l'acide 22a ($R=CH_3$) est recristallisé deux fois dans EtOH absolu, puis séché à température ambiante sous vide jusqu'à poids constant. On obtient ainsi 38,2 g (92%) de sel de Na. 25 g (0,15 mole) du sel obtenu sont dissous dans 25 cm^3 d'eau ; on ajoute goutte à goutte sous agitation 62,5 cm^3 de HCl 2N (0,125 équivalent) et on extrait à l'éther (8 x 30 cm^3). Les phases éthérées sont séchées sur SO_4Mg, puis évaporées à froid sous vide, en terminant par un vide poussé (0,1 mm) ; l'huile mise au réfrigérateur se solidifie lentement. On obtient 16 g (70%) d'acide 22a ($R=CH_3$). F = 30-33°C. Litt. : F = 33°C (41).

Cette adaptation des méthodes décrites permet d'obtenir les acides 22a à l'état pur sans distillation ou recristallisation qui entraînent une perte considérable de produit par décomposition.

Les tableaux suivants indiquent les caractéristiques des autres esters 21a et des autres acides 22a préparés de la même façon.

21a

R	Eb/mm ou F	Rdt %	Formule brute	Analyses					
				C		H		O	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
C_2H_5	98-102°/20	68	$C_9H_{16}O_4$	54,53	54,64	9,15	9,21	36,32	36,20
C_3H_7	124-126°/24	72	$C_{10}H_{18}O_4$	59,38	59,15	8,97	9,20	31,64	31,45
C_5H_{11}	101-103°/0,1	80	$C_{12}H_{22}O_4$	62,58	62,90	9,63	9,60	27,79	27,50
C_7H_{15}	110-113°/0,1	75	$C_{14}H_{26}O_4$	65,08	65,20	10,14	10,01	24,77	24,72

22a

C_2H_5	42-45°	62	$C_7H_{12}O_4$	52,49	52,30	7,55	7,60	39,96	40,05
C_3H_7	60-62°	75	$C_8H_{14}O_4$	55,16	55,34	8,10	7,98	36,74	36,91
C_5H_{11}	65-68°	74	$C_{10}H_{18}O_4$	59,38	59,34	8,97	8,95	31,64	31,40
C_7H_{15}	75-76°	65	$C_{12}H_{22}O_4$	62,58	62,40	9,63	9,61	27,79	27,70

En remplaçant $HOCH_2CH_2OH$ par $HOCH_2CH_2SH$ ou par $HSCH_2CH_2SH$, on obtient, par les mêmes modes opératoires, les esters 21b ($R=CH_3$) et 21c ($R=CH_3$) et les acides 22b ($R=CH_3$) et 22c ($R=CH_3$).

- (oxathiolanne-1,3 yl-2)-3 butanoate d'éthyle 21b ($R=CH_3$)

Rdt : 83% Eb_{24} = 134°C Litt. : Eb_{20} = 117°C (38)

- (dithiolanne-1,3 yl-2)-3 butanoate d'éthyle 21c ($R=CH_3$)

Rdt : 78% $Eb_{0,2}$ = 88°C Litt. : $Eb_{0,1}$ = 86°C (39)

- acide (oxathiolanne-1,3 yl-2)-3 butanoïque 22b ($R=CH_3$)

Rdt : 85% F = 57°C Litt. : $Eb_{0,1}$ = 95°C (40)

- acide (dithiolanne-1,3 yl-2)-3 butanoïque 22c ($R=CH_3$)

Rdt : 88% F = 65°C Litt. : F = 69°C (40)

β-CETOESTERS 24

Ils sont préparés par action des imidazolides des acides 22 sur EMMAE 13. Le mode opératoire déjà décrit (20) a été modifié pour éviter tout milieu acide, et nous le décrirons ci-dessous pour la préparation du :

- (dioxolanne-1,3 yl-2)-5 oxo-3 hexanoate d'éthyle 24a ($R=CH_3$)

A une solution de 12 g (4 x 0,044 mole) d'imidazole dans 250 cm^3 de THF, on ajoute goutte à goutte 3,20 cm^3 (0,044 mole) de $SOCl_2$

dissous dans 50 cm^3 de THF ; après 1 heure d'agitation à l'abri de l'humidité, le chlorure d'imidazolium précipité est filtré rapidement sur verré fritté. A la solution filtrée de TDI, on ajoute goutte à goutte 5,85 g (0,040 mole) d'acide $\underline{\underline{22a}}$ (R= CH_3) dissous dans 50 cm^3 de THF. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute la solution de EMMAE $\underline{\underline{13b}}$ obtenue à partir de 5,3 g (0,040 mole) de $\underline{\underline{12b}}$ et 114 cm^3 d'une solution 0,7 M de ISOPrMgBr dans le THF (20). Après 3 heures d'agitation le solvant est évaporé sous vide ; on ajoute 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 de benzène et le mélange est agité 10 minutes. La couche aqueuse décantée est de nouveau extraite au benzène* (2 x 50 cm^3). Les couches benzéniques sont lavées avec une solution de CO_3HNa 7%, puis avec une solution saturée de NaCl, et enfin séchées sur SO_4Mg. On distille sous vide poussé et on recueille 5,8 g (61%) de $\underline{\underline{24a}}$.

$Eb_{0,1}$ = 88-93°C ; dérivé cuivrique : F = 94-96°C (C_6H_6)

Analyse $C_{10}H_{16}O_5$ Calc.% : C 55,54 H 7,46 O 37,00
Tr. : 55,55 7,65 36,64

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : 1660, 1705, 1740 cm^{-1}

RMN ($CDCl_3$) δ : 4,17 (q,2,-($O_2\underline{CH_2}CH_3$) ; 3,92 (s,4,-OCH_2CH_2O-) ;
3,2 (s,2,C-CH_2-CO-) ; 1,4 (s,3,CH_3-C) ;
1,38 (t,3,($O_2CH_2\underline{CH_3}$) ;

UV (EtOH) : λ_{max} = 247 nm ε = 6200

Par addition d'une goutte de H_2SO_4 $\frac{N}{10}$, on observe un déplacement du maximum qui se stabilise à λ_{max} = 274 nm ε = 8700, longueur d'onde

---

* dans lequel l'imidazole est insoluble

caractéristique d'un chromophore β-dicétonique, et qui correspond bien à l'absorption décrite (30) pour $CH_3COCH_2COCH_2CO_2Et$: λ_{max}^{EtOH} = 276 nm ε = 9100.

Les autres acides 22 réagissent pareillement. Les rendements en β-cétoesters 24 sont indiqués dans le tableau II, p. 21. Ci-après sont indiquées les caractéristiques des composés 24a, les absorptions IR, UV et RMN sont très semblables à celles de 24a (R=CH_3).

β-CETOESTERS 28 (R'=Et) et 28 (R'=Me)

A partir des acides 26 (R'=Et) et 26 (R'=Me) obtenus selon (46), on a préparé, selon le même mode opératoire que pour les β-cétoesters 24a, les composés 28.

- éthoxy-5 oxo-3 hexène-4 oate d'éthyle 28 (R'=Et)

Rdt : 72% $Eb_{0,1}$ = 96-98°C Dérivé cuivrique : F = 87°C (C_6H_6)

Analyse $C_{10}H_{16}O_4$ Calc. % : C 59,98 H 8,05 O 31,96

Tr. : 59,61 8,15 32,05

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : 1680, 1710, 1740 cm^{-1}

UV (EtOH) λ_{max} : 258 nm, ε = 13100

RMN ($CDCl_3$) δ : 5,50 (s,1,=C-H) ; 3,43 (s,2,$-CH_2-$) ; 2,30 (s,3,$-CH_3$) ; les deux $-OC_2H_5$ sont confondus en 2 multiplets centrés à 4,1 et 1,3 ppm.

Composés 24 a

R	Eb/mn	Dérivés cuivriques F°C	Formule	Analyses					
				C		H		O	
				Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
C_2H_5	92-94°/0,1	81-82 (cyclohexane)	$C_{11}H_{18}O_5$	57,38	57,20	7,88	7,85	34,74	34,82
C_3H_7	108-112°/0,15	102-103 (cyclohexane)	$C_{12}H_{20}O_5$	59,00	58,85	8,25	8,35	32,75	32,72
C_5H_{11}	120-122°/0,1	125 (EtOH 95%)	$C_{14}H_{24}O_5$	61,74	61,92	8,88	8,90	29,38	29,25
C_7H_{15}	135-138°/0,2	78 (hexane)	$C_{16}H_{28}O_5$	63,97	63,80	9,40	9,42	26,63	26,72

- méthoxy-5 oxo-3 hexène-4 oate d'éthyle 28 (R'=Me)

Rdt : 68% $Eb_{0,01}$ = 88-92°C Dérivé cuivrique : F = 113°C(C_6H_6)

Analyse $C_9H_{14}O_4$	Calc. % :	C	58,05	H	7,58	O	34,37
	Tr. :		57,80		7,62		34,50

- chloro-5 oxo-3 hexène-4 oate d'éthyle 29

A partir de l'acide β-chlorocrotonique cis, préparé selon (125) et d'après le mode opératoire utilisé pour 24 et 28, on prépare le β-céto-ester 29, avec un rendement de 30%.

$Eb_{0,2}$ = 100-105°C Dérivé cuivrique : F = 77°C (C_6H_6)

- diénone 31

On mélange 2 g (0,01 mole) de 28 (R'=Et) et 1,5 g (0,01 mole) de $HC(OEt)_3$; on ajoute un bout de spatule de $FeCl_3$; au bout de 1 à 2 heures, un solide (1,8 g, 85%) précipite. On recristallise dans le cyclohexane. F = 155°C (cyclohexane).

Analyse $C_{19}H_{24}O_7$	Calc. % :	C	62,62	H	6,64	O	30,73
	Tr. :		62,80		6,60		30,48

Masse (spectre de masse) : $m/_e$ = 364

UV (EtOH) λ_{max} = 279 et 404 nm

= 12500 et 19500

IR ($CHCl_3$) ν_{max} = 1600, 1640, 1690, 1725 cm^{-1}

RMN : le spectre (dans $CDCl_3$) présente bien les signaux correspondants aux 3 -OEt : les quadruplets des $-O\underline{CH_2}CH_3$ donnent un massif

centré à 4,1 ppm, les triplets des $-O\underline{CH_2}\underline{CH_3}$ sont centrés à 1,35 ppm. Les 2 $-CH_3$ résonnent à 2,42 et 2,50 ppm (singulets) ; les signaux correspondants aux 3 protons vinyliques se trouvent respectivement à 6,8, 6,96 et 8,92 ppm. Il est difficile d'expliquer le fort déplacement vers les champs faibles de ces protons, en particulier de celui qui résonne à 8,92 ppm.

III - PROTECTION PAR O-ALCOYLATION

Les solvants utilisés ont été purifiés par les procédés décrits (126) et sont utilisés dans les 12 heures.

Les analyses CPG sont effectuées sur un appareil AEROGRAPH 1520 à ionisation de flamme d'hydrogène, avec une colonne de silicone SE 30 à 20% d'imprégnation sur Aeropack 120-100 (10', 1/8"). La température de la colonne est 110°C.

A partir de mélanges étalons, préparés à partir de produits authentiques, on a vérifié que le coefficient de proportionnalité entre la surface (ou la hauteur) des pics et la concentration des produits était le même pour le produit C-alcoylé et le produit O-alcoylé : (117). L'énolate de sodium de $CH_3COCH_2CO_2Et$ est préparé au moyen de HNa :

Dans un ballon tricol équipé d'une ampoule à brome, d'une entrée d'azote et d'un verre fritté plongeant, on introduit 5 g (0,1 mole) de HNa à 50% en suspension dans l'huile de paraffine ; l'hydrure est débarrassé de l'huile par plusieurs lavages à l'éther ou au THF anhydres ; le solvant est introduit par l'ampoule à brome, puis chassé par une pression d'azote sec à travers le verre fritté. On ajoute alors goutte à goutte 14,5 g (0,11 mole) de $CH_3COCH_2CO_2Et$ dans 50 cm^3 de solvant en maintenant une vive agitation magnétique qui est poursuivie pendant une heure ; on chasse le solvant à travers le verre fritté sous pression d'azote, on ajoute 3 fois 50 cm^3 de solvant qui est chaque fois chassé de la même

façon. L'énolate est ensuite séché sous vide 12 heures, à température ambiante, puis 24 heures à 70°C. L'énolate est ensuite dosé par alcalimétrie et utilisé quand sa pureté est $\geqslant$ 98%.

Dans 100 cm^3 de solvant, on dissout ou on met en suspension 7,6 g (0,05 mole) d'énolate de sodium et on ajoute 0,05 mole d'agent alcoylant ; le mélange est laissé 24 heures sous azote avec agitation magnétique, puis analysé directement en CPG (tableau III - 1ère colonne - p. 45 et tableau IV - p. 47), ce qui n'utilise qu'une infime partie du mélange réactionnel.

Le solvant, lorsqu'il est assez volatil, est évaporé sous vide (EtOH, CH_2Cl_2, DME, CH_3COCH_3) ; sinon le mélange réactionnel est versé dans 100 cm^3 d'eau et extrait (5 x 40 cm^3) à l'éther. Aux phases organiques concentrées on ajoute 4 g (0,1 mole) de NaOH dissous dans 20 cm^3 d'eau ; on agite et on chauffe à reflux. Après 4 heures de chauffage, on neutralise par 50 cm^3 de HCl 2N ajoutés goutte à goutte. L'acide β-éthoxycrotonique qui précipite est filtré, lavé, séché sous vide jusqu'à poids constant. Les rendements obtenus avec les différents solvants sont indiqués dans le tableau III, p. 45.

L'acide β-éthoxycrotonique brut fond entre 134° et 138°C. Après recristallisation dans EtOH, F = 138-140°C. Litt. : F = 139-140°C (82).

L'acide β-méthoxyméthylcrotonique 47 a été obtenu en suivant un mode opératoire identique, à partir de la réaction avec CH_3OCH_2Cl

dans le DMSO, avec un rendement de 65%. F = 103°C (Ether-Pentane). Litt. : F = 104-105°C (94).

IR ($CHCl_3$) ν_{max} = 1612, 1687 cm^{-1}

RMN ($CDCl_3$) δ : 5,27 (s,1,C=C-H) ; 5,10 (s,2,$-OCH_2O-$) ; 3,58 (s,3,$-OCH_3$) ; 2,34 (s,3,$C-CH_3$)

REACTION DANS LE DMSO AVEC CO_3K_2

Même mode opératoire, mais à la place de l'énolate, on utilise 6,6 g (0,05 mole) de $CH_3COCH_2CO_2Et$ et 8,4 g (0,06 mole) de CO_3K_2.

- (dioxolanne-1,3 yl-2)-5 éthoxy-3 hexène-2 oïque 43 (R'=Et)

A partir de 10,8 g (0,05 mole) de 24a (R=CH_3), 8,4 g (0,06 mole) de CO_3K_2, 7,7 g (0,05 mole) de SO_4Et dans 100 cm^3 de DMSO, on obtient après saponification et acidification ménagée 4,3 g (40%) d'acide 43 (R'=Et). Les rendements des diverses préparations se situent entre 38 et 45%. F = 121°C (EtOH 95%).

Analyse $C_{10}H_{16}O_5$	Calc. % :	C 55,54	H 7,46	O 37,00
	Tr. :	55,21	7,61	37,08

IR ($CHCl_3$) ν_{max} = 1610, 1690, 2920 cm^{-1}

RMN (CCl_4) δ : 4,95 (s,1,C=CH) ; 3,85 (s,4,$-OCH_2CH_2O-$) ; 3,80 (q,2,$-O\underline{CH_2}CH_3$) ; 3,1 (s,2,$-CH_2-$) ; 1,38 (t,3,$-OCH_2\underline{CH_3}$) ; 135 (s,3,$-CH_3$)

IV - SYNTHESE ET CYCLISATION DE DERIVES "TETRACETIQUES"

- (dioxolanne-1,3 yl-2)-7 éthoxy-5 oxo-3 octène-4 oate d'éthyle 50

On fait réagir selon le mode opératoire général (voir p. 0,01 mole de l'imidazolide de 43 (R'=Et) (préparé à partir de 2,16 g de 43 R'=Et, 2,75 g d'imidazole et 0,72 cm^3 de $SOCl_2$), avec 0,015 mole d'EMMAE 13 (R=H) préparé à partir de 1,98 g d'ester acide 12b et 43 cm^3 d'une solution 0,64 M de IsOPrMgBr dans le THF.

Après traitement usuel, on obtient une huile qui ne distille pas et ne cristallise pas. Par chromatographie sur couche épaisse de gel de silice (PF 254 Merck) avec un système éluant acétate d'éthyle-cyclohexane 75-25, on obtient 1,21 g (42%) de β-cétoester 50 analytiquement pur.

Analyse $C_{14}H_{22}O_6$ Calc. % : C 58,73 H 7,75 O 33,53

Tr. : 59,05 7,60 33,40

Dérivé cuivrique : F = 69°C (cyclohexane)

IR ν_{max} = 1570, 1675, 1725, 1735 cm^{-1}

UV (EtOH) λ_{max} = 263 nm = 11500

RMN ($CDCl_3$) δ : 5,56 (s,1,C=CH) ; 4,17 (q,2,$\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O\underline{CH_2}CH_3$) ;
3,92 (s,4,$-OCH_2CH_2O-$) ; 3,9 (q,2,$-O\underline{CH_2}CH_3$) ;
3,43 (s,2,$\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-$) ; 3,2 (s,2,$CH_2-C=C$) ;
1,40 (s,3,$\overset{O}{\overset{\|}{C}}H_3$) ; 1,38 (t,3,$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_2\underline{CH_3}$) ;
1,25 (t,3,$-OCH_2\underline{CH_3}$)

CYCLISATION DE 50

100 mg de 50 sont dissous dans 10 cm^3 des solutions suivantes (contenant 2% de dioxanne) :

a. H_2SO_4 N

b. H_2SO_4 $\frac{N}{10}$

c. solution tampon de phtalate de sodium 0,05 M (pH 4)

d. solution tampon de phosphate de sodium 0,025 M (pH 6,88)

L'évolution du système est suivie par CCM sur gel de silice (HF 254 Merck), en présence d'échantillons authentiques d'orsellinate d'éthyle 39, d'acide orsellinique 5 préparés selon (128) et d'orcinol 6 commercial (Fluka).

Deux systèmes éluants ont été utilisés, avec lesquels 39, 5 et 6 ont les Rf suivants :

	AcOEt 75 cyclohexane 25 (a)	C_6H_6 100 MeOH 2 (129) AcOH 1 (b)
39	0,93	0,65
5	0,25	0,45
6	0,82	0,35

Dans le tableau V (p. 56) sont indiquées les proportions relatives en 39, 5 et 6 obtenues après hydrolyse pendant 10 heures par H_2SO_4N et $H_2SO_4 \frac{N}{10}$. 5 est séparé de (6 + 39) par chromatographie sur couche épaisse de gel de silice (PF 254 Merck) avec le système (a) comme éluant. 6 et 39 sont ensuite séparés par une nouvelle chromatographie avec le système éluant (b).

PREPARATION DES DERIVES "TETRACETIQUES" 51

- (dioxolanne-1,3 yl-2)-7 éthoxy-5 oxo-3 nonène-4 oate d'éthyle 51 ($R=C_2H_5$)
- (dioxolanne-1,3 yl-2)-7 éthoxy-5 oxo-3 decène-4 oate d'éthyle 51 ($R=C_3H_7$)
- (dioxolanne-1,3 yl-2)-7 éthoxy-5 oxo-3 duodecène-4 oate d'éthyle 51 ($R=C_5H_{11}$)
- (dioxolanne-1,3 yl-2)-7 éthoxy-5 oxo-3 tetradecène-4 oate d'éthyle 51 ($R=C_7H_{11}$)

A partir des acides homologues de 43, et avec le même mode opératoire que pour la préparation de 50, on obtient les dérivés "tetracétiques" homologues de 50. Ils ne peuvent être ni distillés ni recristallisés, mais sont obtenus analytiquement, puis par une chromatographie sur couche épaisse de gel de silice, tout comme 50.

Les tableaux ci-après rassemblent leurs propriétés et leurs caractéristiques. Les spectres RMN sont tout à fait semblables à celui de 50 (mis à part la résonance des protons du groupe R).

Composés 51

	Rdt %	Dérivés cuivriques F°C	U. V. λ_{max}^{EtOH} (ε)	I. R. ($CHCl_3$) ν_{max}	Formule brute	Analyses					
						C		H		O	
						Calc.	Tr.	Calc.	Tr.	Calc.	Tr.
= C_2H_5	38	141 (C_6H_6)	262 (10400)	1570, 1680, 1725, 1735	$C_{15}H_{24}O_6$	59,98	59,75	8,05	8,15	31,96	40,05
= C_3H_7	32	104-105 (EtOH 95 %)	260 (9400)	1570, 1680, 1720, 1735	$C_{16}H_{26}O_6$	61,13	60,85	8,34	8,48	30,54	30,62
= C_5H_{11}	40	91-92 (EtOH 95 %)	263 (12000)	1575, 1680, 1720, 1735	$C_{16}H_{30}O_6$	63,13	63,10	8,83	8,85	28,04	28,01
= C_7H_{11}	38	157 (EtOH 95 %)	262 (11300)	1575, 1680, 1715, 1735	$C_{20}H_{34}O_6$	64,84	65,01	9,25	9,22	25,91	25,90

CYCLISATION DES DERIVES TETRACETIQUES 51 ($R \neq CH_3$)

Les dérivés tétracétiques 50 ($R \neq CH_3$) ont été traités comme 50 par H_2SO_4 N et H_2SO_4 $\frac{N}{10}$ (100 mg de composé dans 10 cm^3 de solution acide contenant 2% de dioxanne). Après 10 heures, et après avoir vérifié par CCM que les système n'évolue plus, on sépare par une double chromatographie sur couche épaisse de silice les 3 composés qui se sont formés. Dans les quatre cas étudiés, les résorcylates d'éthyle 52, les acides resorcyliques 53 et les résorcinols 54 ont été obtenus, et ont été identifés par comparaison avec des échantillons authentiques, préparés selon la méthode décrite pour la série de l'orcinol 6, de l'homoorcinol 54 ($R=C_2H_5$) et de l'olivetol 54 ($R=C_5H_{11}$) (128,95,130) (condensation de l'acétylacétate d'éthyle avec un ester α,β-insaturé), et appliquée sans difficulté au cas du divarol 54 ($R=C_3H_7$) et du sphérophénol(54 $R=C_7H_{11}$). Tous ces composés étaient décrits, sauf 52 ($R=C_7H_{15}$) qui a été caractérisé sans ambiguïté :

- n-heptyl-6 dihydroxy-2,4 benzoate d'éthyle (52 $R=C_7H_5$)

F = 84-86°C

Analyse $C_{16}H_{24}O_4$ Calc. : C 68,54 H 8,63 O 22,83
Tr. : 68,25 8,70 22,87

IR (nujol) ν_{max} : 3400, 3100-2500, 1650, 1605, 1580 cm^{-1}

UV (EtOH) λ_{max} : 264 nm (= 13200) et 298 nm (= 5400)

RMN (CD_3COCD_3) δ : 6,25 (s,2,Ar) ; 4,38 (q,2,$-CO_2\underline{CH_2}CH_3$) ;
2,47 (t,2,Ar-$\underline{CH_2}$-) ; 1,40 (t,3,$-CO_2\underline{CH_3}$) ;
1,80-1,00 (m,10,Ar-$CH_2(\underline{CH_2})_5CH_3$) ;
0,88 (t,3,Ar-$(CH_2)_6-\underline{CH_3}$)

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

(1) J.H. RICHARDS et J.B. HENDRICKON - The biosynthesis of steroïds, terpenes and acetogenins, W.A. Benjamin, New-York, 1964

(2) A.J. BIRCH - Proc. chem. Soc., 1962, 3

(3) J.N. COLLIE - J. chem. Soc., 1907, 1806

(4) J.N. COLLIE - J. chem. Soc., 1907, 787

(5) J.N. COLLIE - J. chem. Soc., 1893, 63

(6) J.N. COLLIE - J. chem. Soc., 1893, 122

(7) A.J. BIRCH et F.W. DONOVAN - Austr. J. Chem., 1953, 6, 360

(8) A.J. BIRCH, R.A. MASSY-WESTROP et C.J. MOYE - Austr. J. Chem., 1955, 8, 539

(9) S. GATENBECK et K. MOSBACH - Acta chem. scand., 1959, 13, 1561

(10) A.J. BIRCH, R.A. MASSY-WESTROP, R.W. RICKARDS et H. SMITH - J. chem. Soc., 1958, 360

(11) P. BERG - J. biol. Chem., 1956, 222, 991

(12) L. JAENICKE et F. LYNEN - "The Enzymes", P.D. Boyer edit. Academic Press, New-York, 1960, Vol. 3, p. 3

(13) F. LYNEN - J. cell. comp. Physiol., 1959, 54

(14) F. LYNEN - Fed. Proceed., 1961, 20, 941

(15) F. LYNEN et M. TADA - Angew. Chem., 1961, 73, 513

(16) F. LINGENS - Angew. Chem., internat. Edit., 1968, 7, 350

(17) P. BERNFELD - Biogenesis of natural Products, 2° ed. Pergamon Press, Londres, 1967

(18) W.B. TURNER - Fungal metabolites, Academic Press, Londres, 1971

(19) R. BENTLEY et I.M. CAMPBELL in M. FLORKIN et E.H. STOTZ - Comprehensive Biochemistry, Elsevier Amsterdam, 1968, Vol. 20, p.415

(20) a. G. BRAM - Thèse de 3ème Cycle, Paris, 1963
b. G. BRAM et M. VILKAS - Bull. Soc. chim., 1964, 945

(21) T. MONEY - Chem. Rev., 1970, 70, 553

(22) R.E. IRELAND et J.A. MARSHALL - J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2909

(23) D.S. TARBELL et J.A. PRICE - J. org. Chem., 1957, 22, 245

(24) J.A. PRICE et D.S. TARBELL - Organic Synthesis, 1957, 37, 20

(25) R.B. WOODWARD, M.P. CAVA, W.D. OLLIS, A. HUNGER, H.U. DAENIKER et K. SCHENKER - Tetrahedron, 1963, 19, 247

(26) a. H.A. STAAB - Chem. Ber., 1956, 89, 1927
b. H.A. STAAB et W. ROHR, in W. FOERST - Newer Methods of Preparative Organic Chemistry, Academic Press, New-York, 1968, Vol. 5, p. 61

(27) a. H.A. STAAB et K. WENDEL - Angew. Chem., 1961, 73, 26
b. H.A. STAAB et K. WENDEL - Ann. Chem., 1966, 694, 86

(28) R.F. WITTER et E. STOTZ - J. biol. Chem., 1948, 176, 484

(29) A.S. SPROXTOW - J. chem. Soc., 1906, 1186

(30) S. GELIN et R. GELIN - Bull. Soc. chim., 1969, 231

(31) D.B. BIGLEY et J.C. THURMAN - Tetrahedron Letters, 1967, 2377

(32) M.A. MITZ, A.E. AXELROD et K. HOFMANN - J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 1231

(33) E. STENHAGEN - Ark. Kemi, 1951, 41, 381

(34) B. d'ANGELO - C.R. Acad. Sc. (C), 1973, 276, 293

(35) H.A. STAAB, M. LÜKING et F.H. DÜRR - Chem. Ber., 1962, 95, 1275

(36) J.F.W. McOMIE - Advances in Organic Chemistry, Interscience, New-York, 1963, Vol. 3, p. 191

(37) E.J. SALMI - Chem. Ber., 1938, 71, 1803

(38) C. DJERASSI et M. GORMAN - J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 3704

(39) J.F. HARRIS - Brevet américain 2839445, Chem. Abstr., 1958, 52, 17290

(40) U. SCHMIDT et M. SCHWOCHAU - Chem. Ber., 1964, 97, 1649

(41) L. WILLIMANN et H. SCHINZ - Helv. chim. Acta, 1949, 32, 2151

(42) P.R. VAGELOS et A.W. ALBERTS - Anal. Biochem., 1960, 1, 8

(43) F. ARNDT - Chem. Ber., 1938, 71, 1640

(44) E.E. BLAISE et M. MAIRE - Ann. Chim. Phys., 1908, 15 (8), 567

(45) L. CLAISEN - Chem. Ber., 1896, 29, 1005

(46) M.A. DOLLIVER, T.L. GRESHAM, G.B. KISTIAKOWSKI, E.A. SMITH et W.E. VAUGHAN - J. amer. chem. Soc., 1938, 60, 440

(47) R.H. de WOLFE - Carboxylic Ortho Acid Derivativer, Academic Press, New-York, 1970, a : p. 149-151, b : p. 235-244

(48) D.E. JONES, R.O. MORRIS, C.A. VERNON, R.F.M. WHITE - J. chem. Soc., 1960, 2349

(49) A.L. KURTS, A. MACIAS, I.P. BELETSKAYA et O.A. REUTOU,
a. Tetrahedron Letters, 1971, 3037
b. Dokl. Akad. Nauk. SSSR (trad. anglaise), 1971, 197, 310

(50) S. GELIN et J. ROUET - Bull. Soc. chim., 1971, 2179

(51) G. BRAM - Tetrahedron Letters, 1967, 4069

(52) E.E. SMISSMAN et A.N. VOLDENG - J. org. Chem., 1964, 29, 3161

(53) T.A. MASTRYUKOVA, A.E. SHIPOU, V.V. ABALYAEVA, E.E. KUGUCHEVA et M.I. KABACHNIK - Dokl. Akad. Nauk. SSSR (trad. anglaise), 1965, 164, 870

(54) R. VESSIERE - Bull. Soc. chim., 1959, 1645

(55) F. THERON et R. VESSIERE - Bull. Soc. chim., 1968, 2994

(56) A.J. BIRCH, P. FITTON, D.C.C. SMITH, D.E. STEERE et A.R. STELFOX - J. chem. Soc., 1963, 1209

(57) H.P. DAUBEN Jr, B. LOKEN et H.J. RINGOLD - J. amer. chem. Soc., 1954, 72, 1359

(58) H. STETTER et S. VESTNER - Chem. Ber., 1964, 97, 169

(59) L.C. DORMAN - J. org. Chem., 1967, 32, 4105

(60) P.C. DUTTA, P.K. DUTTA et K.N.S. SASTRY - J. ind. chem. Soc., 1954, 31, 881

(61) D.G.F.R. KOSTERMANS - Rec. Trav. chim., Pays-Bas, 1951, 70, 79

(62) D. NASIPURI et K.K. BISWAS - Tetrahedron Letters, 1966, 2963

(63) W. UHDE et K. HARTKE - Chem. Ber., 1970, 103, 2675

(64) a. K.I. MORITA, M. NISHIMURA et Z. SUZUKI - J. org. Chem., 1965, 30, 533
b. K.I. MORITA, M. NISHIMURA et H. HIROJE - J. org. Chem., 1965, 30, 3011

(65) F. EFFENBERGER - Angew. Chem., internat. Edit., 1969, 8, 295

(66) F. KÖGL et O.A. de BRUIN - Rec. Trav. chim., Pays-Bas, 1950, 69, 729

(67) C.R. HAUSER et W.H. PUTERBAUGH - J. amer. Soc., 1953, 75, 1068

(68) W.R. DUNNAVANT et C.R. HAUSER - J. org. Chem., 1960, 25, 503

(69) F.M. DEAN, C. STEELINK et J. TETAZ - J. chem. Soc., 1958, 3386

(70) H.A. STAAB et A. MANNSCHRECK - Chem. Ber., 1962, 95, 1284

(71) M.J.D. VAN DAM et F. KÖGL - Rec. Trav. chim., Pays-Bas, 1964, 83, 39

(72) R. BENTLEY et P.M. ZWITKOWITS -
a. J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 676
b. J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 681

(73) G. BRIEGER et W.M. PELLETIER - Tetrahedron Letters, 1965, 3555

(74) G.J. HEISZWOLF et H. LOOSTERZIEL - Chem. Comm., 1966, 51

(75) R. CHONG et P.S. CLEZY - Tetrahedron Letters, 1966, 741

(76) W.J. LE NOBLE et J.E. PUERTA - Tetrahedron Letters, 1966, 1087

(77) W.J. LE NOBLE et H.F. MORRIS - J. org. Chem., 1969, 34, 1969

(78) N. KORNBLUM et A.P. CURIE - J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2705

(79) B. TCHOUBAR - Bull. Soc. chim., 1964, 2069

(80) C. REICHARDT - "Effets de solvants en chimie organique", Flammarion, Paris, 1971

(81) W.J. LE NOBLE - Synthesis, 1970, 1

(82) W.J. LE NOBLE et P.J. CREAN - J. org. Chem., 1962, 27, 3875

(83) R.G. PEARSON - J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3533

(84) G. KLOPMAN - J. amer. chem. Soc., 1968, 90, 223

(85) J. SEYDEN-PENNE - Bull. Soc. chim., 1968, 3872

(86) R.F. HUDSON - Angew. Chem. internat. Edit., 1973, 12, 36

(87) G. BRAM, F. GUIBE et P. SARTHOU - A paraître

(88) R.G. PEARSON et J. SONGSTAD - J. org. Chem., 1967, 32, 2899

(89) A.J. PARKER - Chem. Rev., 1969, 69, 1

(90) L.B. ENGEMYR et J. SONGSTAD - Acta chem. scand., 1972, 26, 4179

(91) J.L. SIMONSEN et R. STOREY - J. chem. Soc., 1909, 2106

(92) T.I. TEMNIKOVA et V.V. TAKHISTOU - Zh. org. Khim, 1966, 2, 1168

(93) R.M. COATES et J.E. SHAW - J. org. Chem., 1970, 35, 2597 et 2601

(94) J.E. SHAW et K.K. KNUTSON - J. org. Chem., 1971, 36, 1151

(95) K. MOSBACH - Acta chem. scand., 1964, 18, 1591

(96) réf. (1) p. 19 ; réf. (18) p. 75

(97) T.M. HARRIS et R.C. CARNEY -
a. J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 2053
b. J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 5686
c. J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 6734

(98) T.F. HOWARTH et T.M. HARRIS - J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 2506

(99) T.M. HARRIS, T.F. HOWARTH et R.L. CARNEY - J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 2511

(100) T.P. MURRAY et T.M. HARRIS - J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 8253

(101) J.V. HAY et T.M. HARRIS - J. C. S. Chem. Comm., 1972, 953

(102) V. SCHMIDT et M. SCHWOCHAU - Tetrahedron Letters, 1967, 875

(103) V. SCHMIDT et M. SCHWOCHAU - Monatsh. Chem., 1967, 98, 1492

(104) G.M. GAUCHER et M.G. SHEPHERD - Biochem. biophys. res. Comm., 1968, 32, 664

(105) S. GATENBECK, P.O. ERIKSSON et Y. HANSSON - Acta chem. scand., 1969, 23, 699

(106) R.J. LIGHT - J? biol. Chem., 1967, 242, 1880

(107) R.J. LIGHT et L.P. HAGER - Arch. Biochem. Biophys., 1968, 125, 326

(108) P. DIMROTH, H. WALTER et F. LYNEN - Eur. J. Biochem., 1970, 13, 98

(109) A.I. SCOTT, G.T. PHILLIPS et U. KIRCHEIS - Bioorg. Chem., 1971, 1,380

(110) R. THOMAS - Biochem. J., 1961, 78, 748

(111) S. GATENBECK et S. HERMODSSON - Acta chem. scand., 1965, 19, 65

(112) J.E. NIXON, G.R. PUTZ et J.W. PORTER - J. biol. Chem., 1968, 243,5471

(113) M. YALPANI, K. WILLECKE et F. LYNEN - Eur. J. Biochem., 1969, 8, 495

(114) P.W. MAJERUS et P.R. VAGELOS - "Advances in Lipid Research", Academic Press, New-York, 1967, Vol. 5, p. 1

(115) G.T. PHILLIPS, J.E. NIXON, J.A. DORSEY, P.H. BUTTERWORTH, G.T. CHESTERTON et J.W. PORTER - Arch. Biochem. Biophys., 1970, 138, 380

(116) M.D. GREENSPAN, A.W. ALBERTS et P.R. VAGELOS - J. biol. Chem., 1969, 244, 6477

(117) réf. (1) p. 132-133

(118) a. A.I. SCOTT, H. GUILFORD, J.J. RYAN et D. SKINGLE - Tetrahedron, 1971, 27, 3025
b. A.I. SCOTT, H. GUILFORD et D. SKINGLE - Tetrahedron, 1971, 27,3039
c. A.I. SCOTT, D.G. PIKE, J.J. RYAN et H. GUILFORD - Tetrahedron, 1971, 27, 3051

(119) J. DECOMBE - Ann. chim., 1932, 18, 81

(120) G. DUPONT - C. R. Academ. Sci., 1934, 148, 1524

(121) C. MOUREU et R. DELANGE - Bull. Soc. chim., 1903 (3), 29, 666

(122) H.J. BESTMANN et H. KOLM - Chem. Ber., 1963, 96, 1948

(123) J.I.G. CADOGAN, D.H. HEY et J.T. SHARP - J. chem. Soc. (C), 1966, 1743

(124) H. MONTAGNE - Bull. soc. chim., 1946, 65

(125) R. VEISSIERES - Bull. Soc. chim., 1959, 1268

(126) J.A. RIDDICK et W.B. BUNGER - Organic Solvents dans A. WEISSBERGER - Technique of Organic Chemistry, 3° Ed., Interscience, New-York, 1970, Vol. 3

(127) J. TRANCHANT - Manuel Pratique de Chromatographie en Phase Gazeuse, Masson, Paris, 1964

(128) a. R. Von SCHILLING et D. VORLANDER - Ann. Chem., 1899, 308, 195
b. A. SONN - Chem. Ber., 1928, 61, 926

(129) R.F. CURTISS - Biochem. J., 1964, 90, 43

(130) F. KORTE et H. SIEPER - Ann. Chem., 1960, 630, 71

DEUXIEME PARTIE

ALCOYLATION DE L'ACETYLACETATE D'ETHYLE DANS DES SOLVANTS COMPLEXANTS (GLYMES) OU EN PRESENCE D'ADDITIFS COMPLEXANTS

Au cours de notre travail sur la synthèse de poly-β-cétoesters, exposé dans la première partie, nous avons été amenés à nous intéresser au problème de l'alcoylation des anions ambifonctionnels ou "ambidents" (1,2) et plus précisément des énolates de composés β-dicarbonylés. Ce problème a été le point de départ de recherches effectuées avec M.F.MOLLET, F. GUIBE et P. SARTHOU, recherches qui se poursuivent actuellement et qui ont déjà fait l'objet de publications (3,4) et de thèses (5,6). En ce qui me concerne personnellement, je me suis plus précisément attaché à l'étude de l'alcoylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle dans les glymes (polyéthers diméthyliques de l'éthylène glycol) 1'

$$CH_3\,O\,(CH_2\,CH_2O)_n\,CH_3 \qquad 1 \leqslant n \leqslant 6$$

1'

ainsi qu'à l'influence de l'addition de polyéthers cycliques du type "couronne" (7) sur l'alcoylation de cet énolate dans le tétrahydrofuranne (THF).*

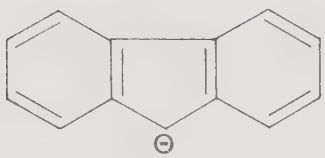
Les propriétés complexantes des polyéthers, qu'ils soient linéaires (glymes), cycliques ("couronnes") ou bicycliques (diazadioxabicyles "cryptates") ont été très étudiés ces dernières années et ont fait l'objet

---

* Une partie de ces résultats a fait l'objet d'une communication orale (8)

tout récemment de mises au point très détaillées (9-12).

Les auteurs ont surtout investigué les structures des complexes, en particulier celles des anions $\underline{\underline{2}}'$ dérivant du fluorène (13-15), leurs stabilités ainsi que les problèmes de relativité vis-à-vis des différents



$M^{\oplus}$

$\underline{\underline{2}}'$

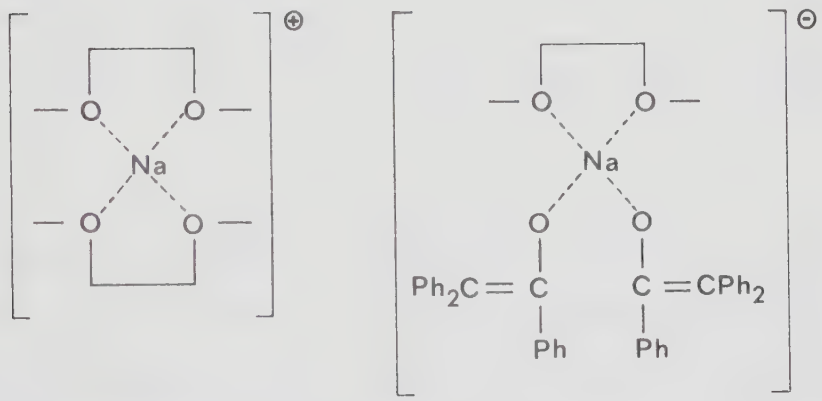
cations en relation avec les phénomènes de transfert à travers les membranes cellulaires (16) ainsi que l'action de certains antibiotiques à structure polyéther (17). Par contre, l'influence de ces polyéthers complexants sur la réactivité nucléophile des anions a été assez peu étudiée jusqu'à présent.

Nous allons d'abord rappeler rapidement ce que l'on sait de la réactivité nucléophile des anions dans les polyéthers avant d'exposer et de discuter nos résultats.

I - REACTIVITE NUCLEOPHILE DANS LES POLYETHERS

I - 1. Glymes

ZAUGG (18) et ZOOK (19) ont sans doute été les premiers à décrire l'exaltation de la réactivité nucléophile d'énolates dans le monoglyme et le diglyme. De plus, ZOOK (19) observa une orientation très nette vers la O-alcoylation quand la réaction de l'énolate de sodium de la diphénylacétophénone avec le bromure d'éthyle était effectuée dans le diglyme. ZOOK proposa pour cet énolate la structure 3' qui permet en outre de rendre compte de la conductibilité électrique des solutions.



3'

Le même auteur a confirmé ensuite sur d'autres exemples l'influence du monoglyme et du diglyme sur la réactivité des énolates et l'orientation de l'alcoylation (20,21).

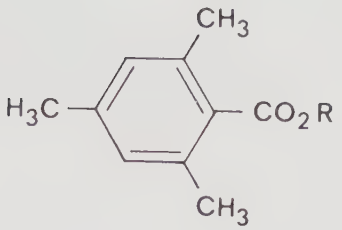
KORNBLUM et coll. (22), puis UGELSTAD et coll. (23) ont étudié l'alcoylation des phénates alcalins dans les différents glymes. UGELSTAD (23) a constaté que la vitesse de réaction des phénates de sodium ou de potassium avec les halogénures de butyle est considérablement augmentée quand on passe du monoglyme au tétraglyme (x 150) et à l'hexaglyme (x 450) ; dans le THF, la vitesse n'est que 1/8 de celle observée dans le monoglyme. Il interprète ce résultat par une augmentation du pouvoir solvatant des cations dans les glymes supérieurs, plusieurs atomes d'oxygène dans la même molécule contribuant à la solvatation du cation alcalin ; la réaction, dans tous les cas, ne donne que l'éther phénolique provenant de la O-alcoylation.

Tout dernièrement, CHASTRETTE et coll. (24) ont étudié la n-propylation de l'énolate de sodium de l'acétylacétone dans le tétraglyme et ont noté, par rapport au THF, une augmentation de la réactivité globale et une orientation vers la O-alcoylation.

I - 2. Polyéthers cycliques

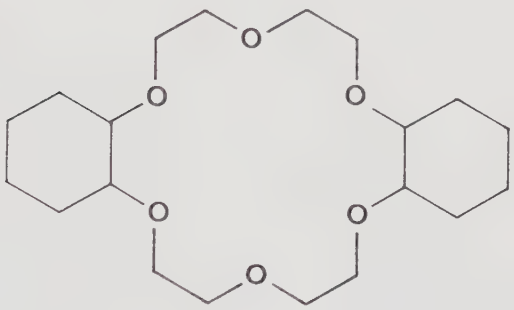
I - 2.1. "couronnes"

PEDERSEN (7) a montré que des esters encombrés, comme ceux de l'acide triméthyl-2,4,6 benzoïque 4 sont saponifiés par la potasse



4'

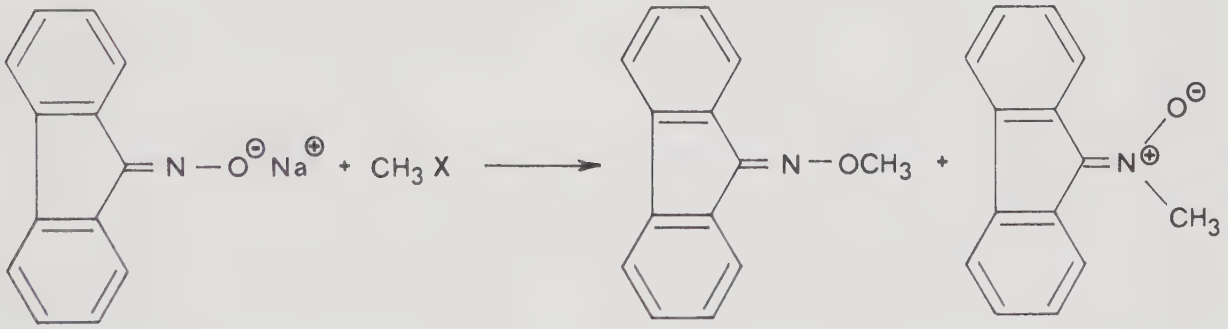
dissoute dans le benzène en présence d'un polyéther "couronne" comme le "dicyclohexy-18 crown-6" 5'.



5'

En présence de $\underline{5}'$, les oxydations des oléfines, des alcools, des aldéhydes et des alcoylbenzènes par MnO_4K peuvent se faire dans le benzène (7,25), et le t-butylpotassium peut être commodément préparé dans le THF. (26)

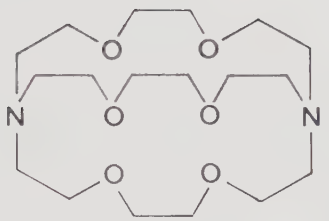
UGELSTAD et coll. (27) ont étudié l'alcoylation par le bromure de n-butyle du phénate de potassium dans le dioxanne, en présence de petites quantités de polyéther $\underline{5}'$ ou de certains de ses homologues ; l'addition de $\underline{5}'$ (0,05 M) à une solution 0,025 M de phénate de potassium multiplie la vitesse par un facteur $1,5 \times 10^4$, ce qui correspond à la vitesse dans le tétraglyme pur. SMITH et HANSON (33) ont indiqué que la présence de polyéther $\underline{5}'$ augmente la vitesse d'alcoylation de l'anion de l'oxime de la fluorénone et la N-alcoylation.



ZAUGG et coll. (28) viennent de montrer que l'alcoylation de l'énolate de sodium du n-butylmalonate d'éthyle par le bromure de n-butyle dans le THF ou le benzène est accélérée par l'addition de petites quantités de polyéther 5.

I - 2. 2. Diazadioxabicycles

Les composés du type 6', générateurs de "cryptates", préparés et étudiés par LEHN et coll. (29) ne semblent pas encore avoir



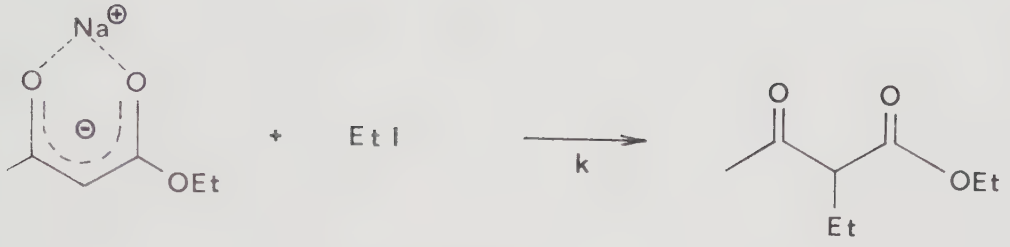
6'

été utilisés pour exalter la réactivité nucléophile d'anions*; ZAUGG (28) signale toutefois qu'ils provoquent dans l'alcoylation du n-butylmalonate une accélération du même ordre que celle causée par les polyéthers du type "couronnes".

* B. DIETRICH et J.M. LEHN viennent tout dernièrement (avril 1973) de décrire certains exemples d'activation anionique à l'aide de cryptates en milieu fortement basique (41).

II - ALCOYLATION DE L'ENOLATE DE SODIUM DE L'ACETYLACETATE D'ETHYLE DANS LES GLYMES

Nous avons étudié l'alcoylation par l'iodure d'éthyle de l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle $E^{\ominus}Na^{\oplus}$ dans différents glymes.



Les conditions utilisées sont les suivantes :

$\left[E^{\ominus}Na^{\oplus}\right]_o$ = 0,05 M T = 25°C

$\left[EtI\right]_o$ = 0,05 à 0,3 M

Dans ces conditions, on n'obtient que le produit de mono-C-alcoylation et la loi cinétique est de la forme

$$v = k \left[E^{\ominus}Na^{\oplus}\right] \left[EtI\right]$$

Le déroulement de la réaction est suivi par dosage alcalimétrique de l'énolate restant en fonction du temps.

Dans le tableau I' sont reportées les constantes de vitesse obtenues dans ces conditions dans les différents glymes, ainsi que dans le THF et le DMSO.

TABLEAU I'

Solvant	THF	Gl-1*	Gl-2	Gl-3	Gl-4	Gl-5	Gl-6	DMSO
$k \times 10^2$ $l.mole^{-1}min^{-1}$	0,34	3,5	5,2	5,5	12	10	5,5	88

* Gl-1 = monoglyme, Gl-2 = diglyme, etc...

On constate que dans la série des glymes, la nucléophilie de l'énolate, mesurée par la constante de vitesse croît du monoglyme au tétraglyme, diminue pour le pentaglyme et chute pour l'hexaglyme. Sur la figure 1, les valeurs de k ont été portées en fonction de "l'indice" du glyme ; une autre série de mesures faites à une concentration double en énolate $E^{\ominus}Na^{\oplus}$ = 0,1 M , donc pour une nucléophilie intrinsèque inférieure (6,36) indique les mêmes sens de variations.

Par rapport au DMSO, dans lequel on sait que la nucléophilie des anions en général est particulièrement exaltée, la valeur de k obtenue

Figure 1 - Alcoylation par l'iodure d'éthyle de l'énolate de sodium de l'acétylacétate d'éthyle dans les glymes $CH_3O(CH_2CH_2O)_n CH_3$

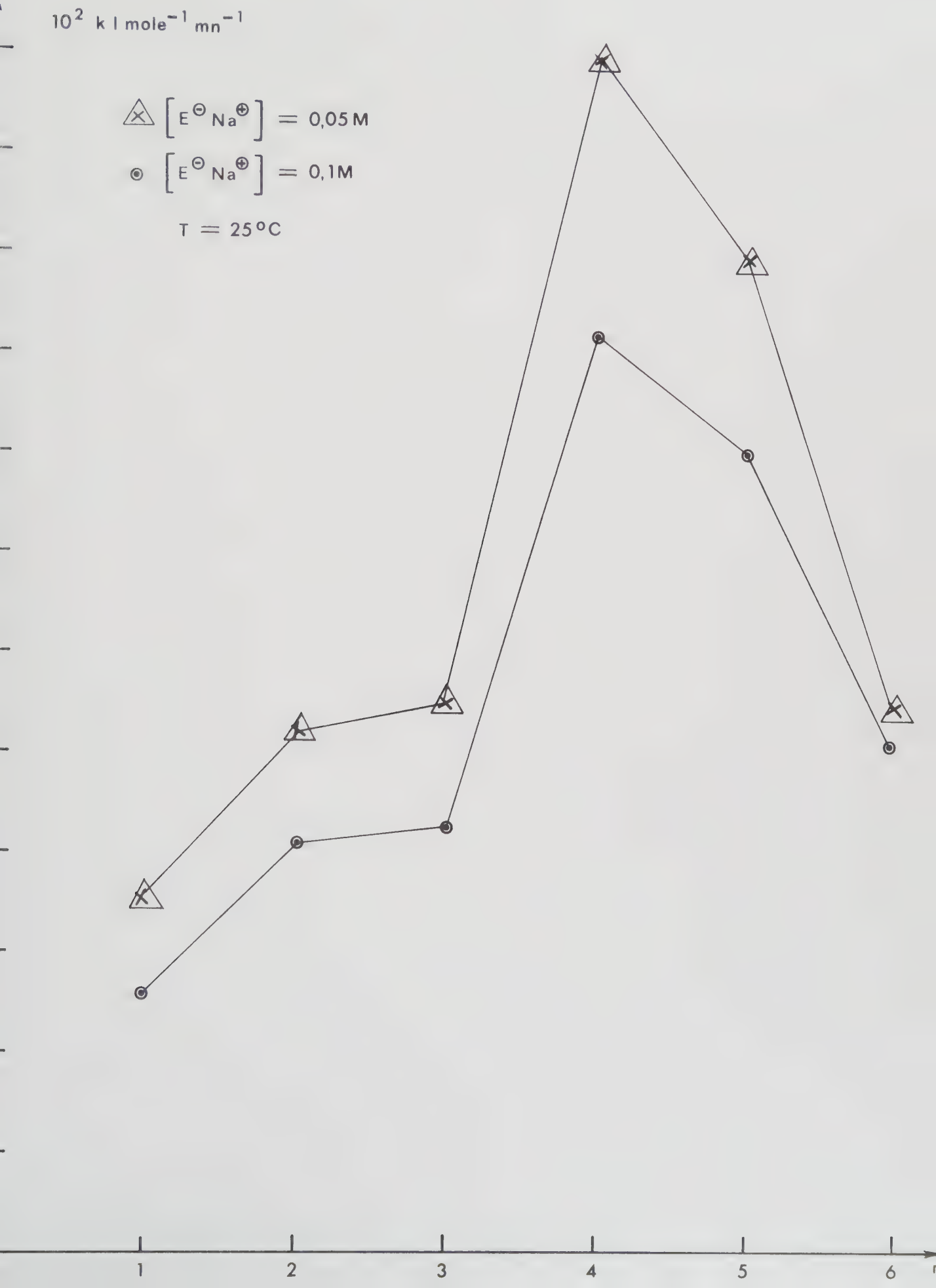
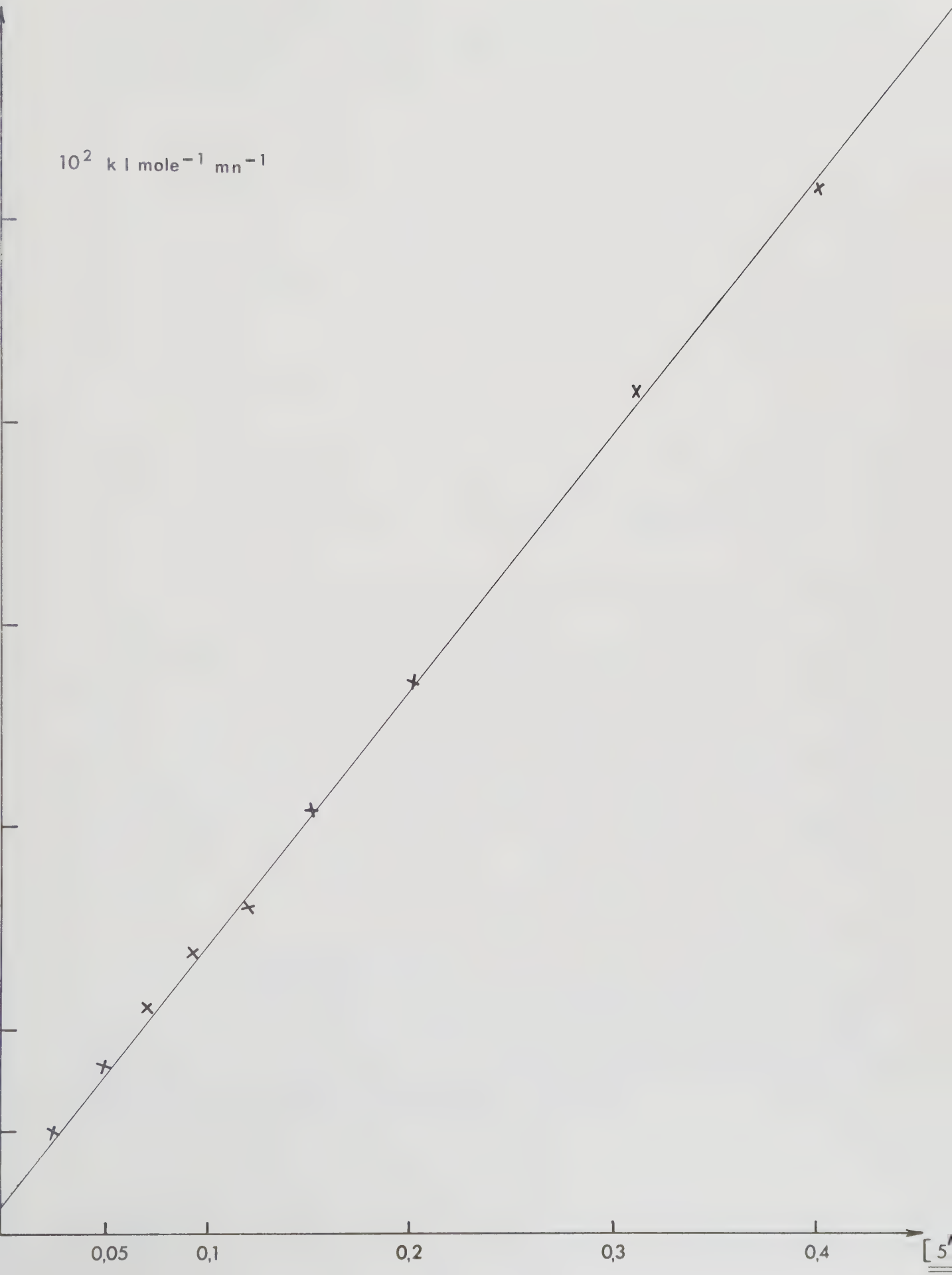


Figure 2 - Alcoylation par l'iodure d'éthyle de l'énolate de sodium de l'acétylacéta d'éthyle dans le THF en présence de dicyclohexyl-18 crown-6



la réactivité de l'énolate dans ces conditions n'est que deux fois inférieure à celle observée dans le DMSO (tableau I') ; mais on ne note, en présence du polyéther cyclique, que des traces de O-alcoylation (< 1%).

Il était intéressant de comparer les propriétés du polyéther cyclique à celles de son analogue linéaire ayant le même nombre d'atomes d'oxygène soit ici le pentaglyme ($\underline{1}'$ n=5) : on constate que dans le THF l'addition de pentaglyme à la concentration de 0,1 M conduit à une constante de vitesse de la réaction d'alcoylation de l'énolate dont la valeur

$$k = 1,3 \times 10^{2}\ \text{l.mole}^{-1}\text{min}^{-1}$$

est dix fois plus petite que celle obtenue pour une même concentration (0,1 M) en polyéther cyclique $\underline{5}$. (tableau II' et figure 2)

Enfin, l'addition du polyéther cyclique $\underline{5}'$, à la concentration de 0,05 M, à une suspension 0,05 M d'énolate dans le benzène entraîne la dissolution de l'énolate. La solution benzénique d'énolate ainsi obtenue est alcoylée avec une constante de vitesse $k = 7,4 \times 10^{-2}$ l.mole^{-1} min^{-1}, du même ordre que la constante de vitesse correspondant à la solution préparée dans le THF et ayant la même concentration (0,05 M) en polyéther cyclique $\underline{5}$ ($k = 8,3 \times 10^{-2}$ l.mole^{-1}min^{-1}) ; dans ce cas, également, l'éther d'énol n'est présent qu'à l'état de traces.

III - 2. Diazadioxabicycles

Etant donné la très faible quantité de produit dont nous disposions, nous n'avons pas pu effectuer de mesures cinétiques précises en présence de la diamine hétérocyclique $\underline{6}'$ (p.100)

Pour une concentration (0,05 M) en 6, la solution d'énolate dans le THF semble réagir au moins aussi vite qu'en présence d'une concentration égale de polyéther cyclique 5. Cependant, l'orientation de la réaction est très différente ; on obtient en effet :

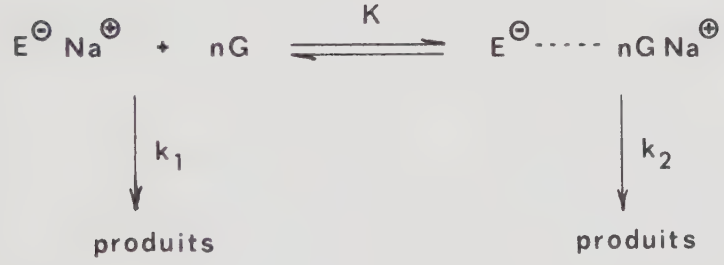
65% de C-alcoylation

14% de O-alcoylation

21% de di-C-alcoylation.

IV - INTERPRETATION

La complexation, par les glymes ou les polyéthers cycliques, du cation associé à l'énolate entraîne l'apparition d'une nouvelle forme de l'énolate $E^{\ominus}...nGNa^{\oplus}$, plus nucléophile, car moins étroitement associée



au cation que dans la paire d'ions $E^{\ominus}Na^{\oplus}$; on peut, avec HOGEN-ESCH et SMID (30) considérer $E^{\ominus}Na^{\oplus}$ comme une "paire d'ions de contact" et $E^{\ominus}...nGNa^{\oplus}$ comme une "paire d'ions séparée par le solvant" ou, avec GARST (31) considérer que ce ne sont que des agglomérats de tailles différentes d'une même espèce chimique.

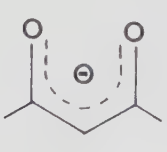
$E^{\ominus}...nGA^{\oplus}$ est beaucoup plus nucléophile que $E^{\ominus}Na^{\oplus}$, d'où augmentation de la constante de vitesse qui peut s'écrire* :

$$v = k_2 \left[E^{\ominus}...nGNa^{\oplus}\right] \left[EtI\right]$$

$$= k_2 K \left[G\right]^n \left[E^{\ominus}Na^{\oplus}\right] \left[EtI\right]$$

d'où $k_{obs} = k_2 K \left[G\right]^n$

On constate (figure 2) que k_{obs} croît linéairement avec la concentration en polyéthers $\underline{5}'$; donc l'ordre de participation du polyéther cyclique $\underline{5}'$ est 1 (n=1) dans le domaine des concentrations utilisées. Par ailleurs, on n'obtient pas de plateau (figure 2) même pour un excès de 800% de $\underline{5}$ par rapport à l'énolate : cela traduit sans doute la faible valeur de K, même pour un très bon complexant comme $\underline{5}$, et donc la valeur élevée de k_2, puisque $k_1 \ll k_2K$ (voir note en bas de page).



"U"

"W"

---

* Ce calcul suppose que la nucléophilie de $E^{\ominus}Na^{\oplus}$ peut être négligée devant celle de $E^{\ominus}...nGNa^{\oplus}$. Il en est effectivement ainsi, la droite de la figure 2 passant pratiquement par l'origine, ce qui montre que $k_1 \ll k_2K$.

L'énolate de l'acétylacétate d'éthyle adopte, lorsqu'il n'est pas entièrement dissocié, une conformation en U selon ZAUGG (32), et l'interaction chélatante qu'il a avec le cation associé est particulièrement stable (32,3,5) : malgré la complexation du cation pour un polyéther cyclique, la chélation va subsister d'où deux conséquences :

- l'augmentation globale de la nucléophilie est très notable[*] mais reste cependant très inférieure à celle observée dans le cas des phénates (23,27) et des oximates (33), anions incapables d'interactions chélatantes avec leurs cations.

- l'interaction chélatante qui subsiste s'exerce essentiellement au niveau des oxygènes, tout comme le fait la solvatation spécifique par un solvant protonique. Elle diminue la réactivité de l'atome nucléophile le plus électronégatif de l'anion ambifonctionnel (l'oxygène) d'où l'absence de O-alcoylation.

Par contre, pour un anion non chélatant (par exemple oximate ou phénate), l'addition de polyéther cyclique va se traduire à la fois par l'augmentation de la réactivité globale (27,33) et de la O-alcoylation par rapport à la N-alcoylation dans le cas de l'oximate (33).

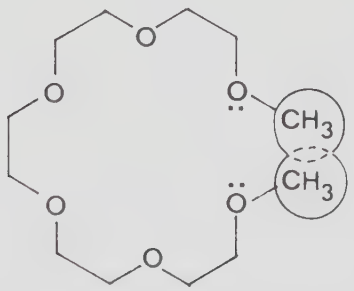
En ce qui concerne les glymes, on peut penser qu'ils doivent, pour exercer au mieux leurs propriétés complexantes, adopter une conformation quasi-cyclique (14,15,40) dans laquelle tous les oxygènes sont

---

[*] L'augmentation de la nucléophilie est du même ordre de grandeur que celle mesurée par ZAUGG (18,28) dans l'alcoylation de l'énolate de sodium du n-butyl-malonate d'éthyle dans le THF en présence du polyéther cyclique 5'

coplanaires, ce qui rapproche alors fortement leurs structures de celles des polyéthers cycliques qui, en présence d'un ion métallique, adoptent une structure cyclique, comme l'ont montré des déterminations cristallographiques (37,38) ; le facteur entropique qui accompagne cette "quasi-cyclisation" peut alors expliquer pourquoi leur pouvoir complexant est inférieur, à nombre égal d'oxygènes, à celui des polyéthers cycliques (15,40) (ici pentaglyme comparé à 5').

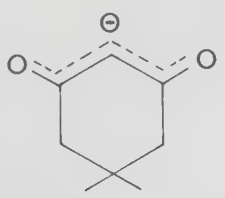
Enfin, le maximum d'efficacité, observé pour le tétraglyme (figure 1) pourrait peut-être s'expliquer par l'apparition à partir du pentaglyme en bouts d'interactions stériques (méthyle-méthyle) et d'une répulsion électrostatique entre les oxygènes terminaux qui rendent moins stable la conformation quasi-cyclique comme semble bien le montrer l'exament de modèles moléculaires.



Le résultat obtenu avec la diamine 6', résultat qui demande à être confirmé et étendu, semble indiquer que le cryptate qui se forme est tellement stable que l'anion énolate associé présente une O-nucléophilie supérieure à celle observée dans le DMSO : ainsi on obtient ici 14% de O-alcoylation alors que dans le DMSO, dans les mêmes conditions, le pourcentage obtenu est de 7%. Il apparaît donc que l'atome d'oxygène, le plus électronégatif de l'anion ambident, est, encore plus que dans le DMSO, "dégagé" de l'interaction avec le cation, ce qui va de pair avec les fortes constantes d'associations dans les cryptates déterminées par LEHN et coll. (39).

Les résultats exposés dans ce travail traduisent la compétition, vis-à-vis du cation, entre les agents complexants (glymes, couronnes, diazadioxabicycles) et l'énolate de l'acétylacétate d'éthyle. Ils ne se comprennent évidemment qu'en raison de la structure en "U" (32) chélatante de cet énolate. Les résultats de SMITH (33) et UGELSTAD (31) montrent qu'il en va différemment quand l'anion est incapable d'association chélatante (phénate ou oximate) : la réactivité globale est alors plus exaltée et l'orientation de la réaction davantage affectée par l'agent complexant.

L'étude de l'influence de ces complexants sur d'autres anions ambifonctionnels pourra se révéler très intéressante, en particulier pour les anions de β-dicétones cycliques comme celui de la dimédone 7' qui ne peuvent de par leur structure en "W" donner d'interaction chélatante.



7'

Un travail similaire à celui qui vient d'être exposé, effectué par exemple sur la dimédone, devrait permettre de mettre encore plus en évidence le rôle de ces agents complexants et l'importance de la structure des anions sur leur réactivité.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Le THF, le monoglyme, le diglyme, le triglyme et le tétraglyme sont des produits commerciaux purifiés par distillation sur sodium, puis sur $LiAlH_4$, sous azote, juste avant emploi.

Le pentaglyme et l'hexaglyme ont été préparés par action du sel de sodium du méthylcellosolve respectivement sur les dichlorures du triéthylèneglycol et du tétraéthylèneglycol

$$2CH_3OCH_2CH_2ONa + Cl(CH_2CH_2O)_x\ CH_2CH_2Cl \qquad x = 2 \text{ ou } 3$$

Le premier (bis-1,2 (chloroéthoxy-2) éthane) est commercial (Fluka) et le second est préparé selon FORDYCE (34) par action de $SOCl_2$ sur le tétraéthylèneglycol.

- Pentaglyme

Dans un ballon d'un litre, équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant et d'une bonne agitation magnétique, on place 24 g (0,5 mole) de HNa (en suspension à 50% dans l'huile de paraffine) dans 200 cm^3 de THF et on ajoute, sous azote, 38,10 g (0,5 mole) de méthylcellosolve $CH_3OCH_2CH_2OH$ dissous dans 100 cm^3 de THF.

Quand la réaction très vive (reflux THF) est terminée, on ajoute goutte à goutte, 56,1 g (0,5 mole) de bis-1,2 (chloroéthoxy-2) éthane, dissous dans 200 cm^3 de THF. On chauffe toute la nuit au reflux du THF. Après filtration du NaCl précipité, on évapore le THF et on distille.

On recueille 10 g.

$Eb_{0,2}$ = 124°C Rdt 15% Litt.: Eb_3 = 153-155°C (14)

- Hexaglyme

En partant du dichlorure de tétraéthylèneglycol (74), on obtient par le même mode opératoire l'hexaglyme.

$Eb_{0,2}$ = 154°C Rdt : 10% Litt.(35) : $Eb_{0,09}$ = 135°C

- L'iodure d'éthyle EtI est distillé sous azote.

Eb = 71-72°C

Le dicyclohexyl-18 crown-6 5' et la diamine hétérocyclique 6' nous ont été offerts respectivement par le Dr FRENSDORF (Du Pont de Nemours C°) et le Pr J.M. LEHN que nous remercions vivement.

- L'énolate de sodium est préparé par action de HNa sur $CH_3COCH_2CO_2Et$, selon le mode opératoire décrit dans la première partie (p. 78). Il est utilisé lorsque sa pureté, mesurée par alcalimétrie, est égale ou supérieure à 98%. Il est conservé sous vide, sur potasse, à l'abri de la lumière.

Cinétiques

Les solutions d'énolate sont préparées par dissolution, dans le solvant choisi, de la quantité d'énolate calculée pour obtenir une concentration double de la concentration initiale désirée. On prépare également une solution de EtI dont la concentration est le double de la concentration initiale désirée. La solution d'énolate est répartie par portions de 5 cm^3 dans des tubes à essais étanches préalablement purgés

B I B L I O G R A P H I E

avec N_2 sec, fermés par des bouchons à vis ("SVL") et placés dans un bain thermostaté à 25°C ± 0,05 par un thermostat HAAKE "Unitherm". La solution de EtI est également équilibrée à la température du bain.

Au temps t=0, on ajoute dans un tube à essai contenant 5 cm^3 de solution d'énolate 5 cm^3 de la solution de EtI; le chronomètre est déclenché quand la pipette est à moitié vidée. Le tube à essai est vivement agité et replacé dans le bain. Au temps choisi, on stoppe la réaction en versant le contenu du tube dans un excès de solution acide ; on titre en retour par NaOH 0,1 N, en présence d'indicateur mixte de Mortimer : vert de bromocrésol + rouge de méthyle, virage pH 5,1. On détermine ainsi le titre de l'énolate à l'instant t.

Chaque cinétique comprend 7 à 10 mesures ; la constante du second ordre est calculée à partir de la valeur de la pente de la droite obtenue en portant $\log \frac{a}{b} \frac{b-x}{a-x}$ en fonction du temps.

a = concentration initiale en énolate

b = concentration initiale en iodure d'éthyle

a-x = concentration en énolate à l'instant t

b-x = concentration en iodure d'éthyle à l'instant t

Le second ordre est toujours suivi jusqu'à un degré d'avancement de la réaction supérieur à 50%. Les valeurs indiquées sont les moyennes d'au moins trois déterminations ; la méthode des moindres carrée (calculatrice "DIEHL Algotronic") donne une déviation standard toujours $\leqslant 0,03$ et le coefficient de corrélation est $\geqslant 0,996$.

B I B L I O G R A P H I E

(1) N. KORNBLUM, R.A. SMILEY, R.K. BLACKWOOD et D.C. IFFLAND - J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 6269

(2) W.J. LE NOBLE - Synthesis, 1970, 1, 6

(3) G. BRAM, F. GUIBE et M.F. MOLLET - Tetrahedron Letters, 1970, 2951

(4) G. BRAM, F. GUIBE et P. SARTHOU - Tetrahedron Letters, 1972, 4903

(5) M.F. MOLLET - Thèse 3ème cycle, Orsay, Avril 1971

(6) F. GUIBE - Thèse d'Etat, Orsay, Janvier 1973

(7) C.J. PEDERSEN - J. amer. chem. Soc., 1967, 89, 2495 et 7017

(8) G. BRAM - Journées d'Orsay, Septembre 1971

(9) C.J. PEDERSEN et H.K. FRENSDORFF - Angew. Chem. internat. Edit. 1972, 11, 16

(10) J.J. CHRISTENSEN, J.O. HILL et R.M. IZATT - Science 1971, 174, 459

(11) C.J. PEDERSEN - Fed. Proc., 1968, 27, 1305

(12) J. SMID - Angew. Chem. internat. Edit. 1972, 11, 112

(13) M. SZWARC - Acc. Chem. Res., 1969, 2, 87

(14) L.L. CHAN, K.H. WONG et J. SMID - J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 1955

(15) K.H. WONG, G. KONIZER et J. SMID - J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 666

(16) H.K. WIPF, A. OLIVER et W. SIMON - Helv. chim. Acta, 1970, 53, 1605

(17) P. GACHON, A. KERGOMARD, H. VESCHAMBRE, C. ESTEVE et T. STARON - J. C. S. Chem. Comm., 1970, 1421

(18) H.E. ZAUGG - J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 837

(19) H.D. ZOOK et T.J. RUSSO - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 1258

(20) H.D. ZOOK et W.L. GUMBY - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 1386

(21) H.D. ZOOK, T.J. RUSSO, E.F. FERRAN et D.S. STOTZ - J. org. chem., 1968, 33, 2222

(22) N. KORNBLUM, R. SELZER et P. HABERFIELD - J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1148

(23) J. UGELSTAD, A. BERGE et H. LISTOU - Acta chem. scand., 1965, 29, 208

(24) F. CHASTRETTE, M. CHASTRETTE et G. SANTANA-TAVARES - Bull. Soc. chim., 1973, 368

(25) D.J. SAM et H.F. SIMMONS - J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 4024

(26) G. FRAENKEL et E.PECHHOLD - Tetrahedron Letters, 1970, 153

(27) L.M. THOMASSEN, T. ELLINGSEN et J. UGELSTAD - Acta chem. scand., 1971, 25, 3024

(28) H.E. ZAUGG, J.F. RATAJCZYK, J.E. LEONARD et A.D. SCHAEFER - J. org. chem., 1972, 37, 2249

(29) a. B. DIETRICH, J.M. LEHN et J.P. SAUVAGE - Tetrahedron Letters, 1969, 2885 et 2889

b. J.M. LEHN, J.P. SAUVAGE et B. DIETRICH - J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 2916

(30) T.E. HOGEN-ESCH et J. SMID - J. amer. chem. Soc. - 1965, 87, 669

(31) J.H. GARST in J.F. COETZEE et C.D. RITCHIE - Solute Solvent Interaction, M. DEKKER, New-York, 1969, p. 538

(32) H.E. ZAUGG et A.D. SCHAEFER - J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 1857

(33) S.G. SMITH et M.P. HANSON - J. org. chem., 1971, 36, 1931

(34) R. FORDYCE, E.L. LOVELL et H. HIBBERT - J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 1905

(35) P. REMPP - Bull. Soc. chim., 1957, 844

(36) S.F. ACREE - Am. chem. J., 1912, 48, 352

(37) D. BRIGHT et M.R. TRUTER - a. Nature, 1970, 222, 176
b. J. chem. Soc. B, 1970, 1544

(38) M.A. BUSH et M.R. TRUTER - a. Chem. Comm., 1970, 1439
b. J. chem. Soc. B, 1971, 1440

(39) J.M. LEHN et J.P. SAUVAGE - Chem. Comm., 1971, 440

(40) H.K. FRENSDORF - J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 600

(41) B. DIETRICH et J.M. LEHN - Tetrahedron Letters, 1973, 1225

Service de Reprographie
C . N . R . S .
Gif